FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Aspects Dynamiques et Energétiques de l'Action Cardiaque de divers médicaments

Travail du Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté
Professeur F. MERCIER

THESE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 21 février 1958

PAR

Michel GAVEND

Né le 13 août 1927 à La Tronche (Isère)

Docteur en Pharmacie (Doctorat d'Etat) - Licencié ès-Sciences
Stagiaire de Recherches au C.N.R.S.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

	MM. le Professeur F. MERCIER	*Président*
Examinateurs de la Thèse	le Professeur de VERNEJOUL	
	le Professeur JOUVE	*Assesseurs*
	le Professeur Agrégé J. MERCIER	
	le Docteur JAQUENOUD	

Imprimerie ROBERT
24, rue Moustier
MARSEILLE

1958

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Aspects Dynamiques et Energétiques de l'Action Cardiaque de divers médicaments

Travail du Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté
Professeur F. MERCIER

THESE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 21 février 1958

PAR

Michel GAVEND

Né le 13 août 1927 à La Tronche (Isère)

Docteur en Pharmacie (Doctorat d'Etat) - Licencié ès-Sciences
Stagiaire de Recherches au C.N.R.S.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

	MM. le Professeur F. MERCIER	*Président*
de la Thèse / Examinateurs	le Professeur de VERNEJOUL	
	le Professeur JOUVE	*Assesseurs*
	le Professeur Agrégé J. MERCIER	
	le Docteur JAQUENOUD	

Imprimerie ROBERT
24, rue Moustier
MARSEILLE

S 15/62

FACULTÉ MIXTE DE MÈDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT

Secrétaire Principal : J. COMTE — *Bibliothécaire :* M^lle^ PERRIN

Professeurs honoraires :

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, JOYEUX, HECKENROTH, MOIROUD, MONGES, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN.

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie Générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie Clinique et Expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZET
Chimie Analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie Médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique Chirurgicale	LAMY
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique Chirurgic. Thérapeutique et Chirurg. Expér.	DE VERJENOUL
Clinique Dermato-Syphiligraphique	N...
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système Nerveux	N...
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER
Clinique des Maladies des Voies Digest. et de la Nutrit.	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique Urologique	N...
Endocrinologie Médicale	VAGUE
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine Sociale	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Pathologie Interne ..... AUDIER
Pathologie Chirurgicale ..... DOR
Pharmacologie ..... MERCIER F.
Pharmacie Chimique et Toxicologie ..... VIGNOLI
Pharmacie Galénique ..... DELPHAUT
Physiologie ..... MORIN
Physique Médicale ..... DUBOULOZ
Thérapeutique ..... PIERI

Professeurs sans chaire

MM. ROUX
DONNET
MOURGUE

Maîtres de conférences agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GREBUS
MM. LISSITZKY
MERCIER J.
PASTOR
PAYAN
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. APPAIX
BERNARD René
CHARPIN
CHAUVIN
CREMIEUX
DEVIN
GRANJON
MM. LAVAL
MONGES
MOUREN
ORSINI
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
HENRY
IMBERT
MM. LENA
OLLIVIER
OURGAUD

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Histologie ..... M. STAHL

Chargé des fonctions d'agrégé

Hygiène et Médecine Sociale ..... M. GEVAUDAN

A TOUS LES MIENS

A MES MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERCIER

Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous témoignez sans cesse aux membres de votre Laboratoire un intérêt si affectueux que nous vous remercions de nous avoir donné le privilège d'en faire partie.
Cette Thèse, dont vous présidez le Jury, nous permet une nouvelle fois de vous assurer de notre profond attachement et de notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JACQUES MERCIER

Ce travail vous est dédié.
Vous l'avez inspiré et guidé.
Nous y avons mis le meilleur de nous-même, car il représente pour nous un témoignage de reconnaissance pour tout ce que nous vous devons.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur DE VERNEJOUL

Professeur de Clinique Chirurgicale Thérapeutique
et de Chirurgie Expérimentale
Chirurgien des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

Le Professeur de Vernejoul nous a fait le très grand honneur d'accepter d'être notre juge.

Qu'il daigne trouver ici l'expression de nos sentiments de profond respect et l'hommage de notre vive gratitude.

Monsieur le Professeur JOUVE

Professeur de Cardiologie Clinique et Expérimentale

Médecin des Hôpitaux

Le Professeur Jouve a bien voulu siéger à notre jury. Le jugement qu'il portera sur ce travail nous sera précieux.

Nous lui exprimons nos remerciements et l'assurance de nos sentiments très respectueux.

Monsieur le Docteur JAQUENOUD

Assistant d'Anesthésiologie des Hôpitaux

Le Docteur Jaquenoud nous a initié à l'Anesthésiologie.

Nous lui exprimons ici nos vifs et sincères remerciements.

A MES CAMARADES
DU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE

A MES AMIS

INTRODUCTION

En parcourant la littérature pharmacologique de langue anglo-saxonne parue ces dernières années, on ne peut manquer d'avoir l'attention attirée par l'importance que les auteurs attachent, en vue d'apprécier l'action d'une substance médicamenteuse dans le domaine cardiaque, à certains aspects dynamiques et énergétiques de cette action, à savoir l'influence sur des éléments tels que :

— Le débit cardiaque, le travail cardiaque ;

— Le débit coronaire, la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, la différence artério-veineuse coronaire en oxygène ; ces facteurs permettant de connaître la consommation d'oxygène cardiaque ;

— L'efficience cardiaque : déterminée à partir du travail cardiaque et de la consommation d'oxygène myocardique, elle représente la notion de rendement, établissant le rapport entre l'énergie produite sous forme de travail et l'énergie totale consommée.

Dans le cadre des travaux du Laboratoire de Pharmacologie de Marseille, les Professeurs F. et J. MERCIER nous ont proposé d'étudier sous cet angle l'action cardiaque exercée par des substances médicamenteuses choisies dans diverses séries pharmacodynamiques, afin, soit de préciser ainsi cette action, soit d'apporter des éléments supplémentaires de comparaison entre plusieurs représentants d'un même groupe pharmacodynamique.

Le plan de ce travail sera le suivant :

Chapitre I. — METHODES UTILISEES.

INTERPRETATION DES RESULTATS.

Chapitre II. — SYMPATHOMIMETIQUES.

1) Adrénaline, éphédrine, nor-éphédrine, amphétamine, pholédrine, méphétédrine, néosynéphrine, sérotonine.

2) Ephédrone, oxyéphédrone, méthoxyéphédrone.

Chapitre III. — ADRENOLYTIQUES.

1) Clorpromazine, acépromazine.

2) Ilidar.

Chapitre IV. — GLUCOSIDES DIGITALIQUES.

Digitaline, digoxine, adonidoside, ouabaïne.

SPARTEINE.

Chapitre V. — ANTIFIBRILLANTS.

Quinidine.

Chapitre VI. — CORONARO-DILATATEURS.

1) Théophylline, oxyéthylthéophylline.

2) Khelline.

Chapitre VII. — STEROIDES ANESTHESIQUES.

Hydroxydione.

CONCLUSIONS GENERALES.

CHAPITRE PREMIER

METHODES UTILISEES

Nous exposerons brièvement au début de ce chapitre, les différentes méthodes relatives à la détermination du débit cardiaque d'une part et celles permettant l'appréciation du débit coronaire d'autre part.

I. — Mesure du débit cardiaque

Un premier groupe de méthodes est basé sur les échanges respiratoires. Le principe en est ancien, puisqu'il remonte au physiologiste allemand Fick qui l'énonce en 1870. Il peut s'exprimer ainsi : Tout l'oxygène absorbé par le poumon pendant un temps donné a été abandonné au sang qui passe de l'état veineux dans le cœur droit à l'état artériel dans le cœur gauche. Dès lors, si l'on connaît la teneur en oxygène du sang en ces deux endroits et la quantité d'oxygène consommée en une minute, il est facile d'en déduire par un calcul simple la quantité de sang ayant traversé le poumon en une minute, c'est-à-dire le débit cardiaque.

La consommation d'oxygène est facile à mesurer. La teneur en oxygène du sang du cœur gauche également ; le sang oxygéné gardant la même composition dans tout le système artériel, il suffira de ponctionner une artère périphérique.

La difficulté est de connaître la teneur en oxygène du sang du cœur droit, car le sang veineux, à l'inverse du sang artériel varie beaucoup dans son oxygénation suivant les territoires. Aucun prélèvement périphérique ne peut donc remplacer le prélèvement « in situ » au niveau des cavités droites. Ceci explique que bien qu'appliquée depuis longtemps à l'animal, cette méthode ait dû attendre pour se développer chez l'Homme, l'introduction du cathétérisme des cavités cardiaques. (Cournand et Ranges, 1941, Lenegre et Maurice, 1944). Il va de soi qu'il est nécessaire pour que le calcul soit valable, que le cours du sang dans le cœur soit normal et qu'il n'existe pas de mélange de sang artériel et veineux à l'occasion d'une malformation cardiaque.

Le principe énoncé par Fick qui a utilisé l'oxygène a été appliqué au gaz carbonique par Grehant et Quinquaud en 1886.

Certaines précisions concernant ces méthodes de détermination du débit cardiaque, en particulier au point de vue expérimental chez le Chien, ont été exposées dans les travaux de J. Lequime (63) et de R. Shore et H. Holt (102).

A côté de ces méthodes, une autre technique consiste à faire absorber par le sang qui traverse le poumon, un gaz peu soluble et non toxique tel que l'iodure d'éthyle (Henderson et Haggard, 1925). l'acétylène, etc... La quantité de ce gaz qui est absorbé par le sang est sensiblement proportionnelle au débit du sang à travers le poumon.

Un deuxième groupe de méthodes, plus récentes est basé sur la courbe de dilution d'un colorant injecté dans le système circulatoire, dressée à l'aide de dosages répétés dans des échantillons artériels successifs : méthode d'Hamilton (45-46).

II. — Mesure du débit coronaire

Nous rappellerons très schématiquement les diverses méthodes expérimentales d'investigation de la circulation coronaire.

Il faut citer tout d'abord les méthodes utilisant des préparations fort éloignées des conditions normales, telles que la préparation du cœur isolé et perfusé du lapin (Langendorf) ou la préparation du cœur-poumon de chien (Starling).

Nous insisterons davantage sur les méthodes étudiant chez le Chien la circulation coronaire du cœur "in situ", en cherchant à se rapprocher le plus possible des conditions normales.

Certains auteurs tels que Shipley (100) appliquent la technique du thermostromuhr de Rein à la mesure du flot coronaire.

Eckenhoff (21) pratique la détermination sur la portion artérielle de la circulation coronaire à l'aide d'un débimètre à bulle, intercalé sur un circuit artificiel reliant l'artère carotide droite à une branche de l'artère coronaire gauche.

Un troisième groupe de méthodes s'intéresse aux mesures du débit du collecteur essentiel du sang veineux coronaire : le sinus coronaire. Plusieurs d'entr'elles s'inspirent de la méthode de Morawitz et Zahn publiée en 1914, qui se résume à la mesure volumétrique directe du sang issu du sinus coronaire. Parmi ces techniques pratiquées chez le Chien anesthésié, à thorax ouvert, nous retiendrons :

— d'une part, la méthode décrite en 1947 par F. Mercier, H. Métras, J. Mercier et F. Bellomonte (79) : après ouverture du péricarde, on incise le muscle cardiaque qui entoure intimement la paroi du sinus coronaire et on isole ainsi celui-ci à un demi-centimètre environ de son abouchement dans l'oreillette droite. Le cathétérisme du sinus coronaire est alors pratiqué et la mesure du débit effectuée directement ;

— d'autre part, Sherrod (99), en 1952, décrit une méthode de cathétérisme direct du sinus coronaire, au moyen d'une canule introduite par une brèche pratiquée dans l'auricule droit.

(Le protocole expérimental que nous décrirons ultérieurement s'inspirera tant pour la technique de cathétérisation que pour le déroulement général de l'expérience, des deux méthodes précédentes.)

Enfin, l'introduction de la méthode au protoxyde d'azote de Kéty et Schmidt (56) a rendu possible la détermination du débit cérébral, chez

le Chien et chez l'Homme. Récemment, Eckenhoff (23) et Goodale (39) ont adapté cette méthode à la mesure du débit coronaire chez le Chien en collectant le sang veineux coronaire à travers un cathéder introduit dans le sinus coronaire par la veine jugulaire sous écran fluoroscopique. La cathétérisation du sinus coronaire chez l'Homme a été réalisée pour la première fois par Bing (4-5) et son Ecole, permettant ainsi la détermination du débit coronaire par la méthode au protoxyde d'azote et par suite, la détermination de la consommation d'oxygène cardiaque. (6)

Les méthodes de mesure volumétrique directe du débit du sinus coronaire permettent aisément le prélèvement du sang veineux coronaire et la détermination de la teneur en oxygène de ce sang. La teneur en oxygène du sang artériel coronaire est facile à déterminer ; le sang artériel gardant la même teneur en oxygène dans tout le système artériel, il suffira donc de ponctionner une artère périphérique.

Il est alors possible d'apprécier la différence artério-veineuse coronaire, représentant la différence de teneur en oxygène entre le sang pénétrant dans la circulation coronaire et le sang en sortant. Connaissant le débit coronaire et la différence artério-veineuse coronaire, il est aisé de déterminer par le calcul la consommation d'oxygène myocardique qui est le produit de ces deux valeurs.

Il convient de rappeler les réserves classiquement émises à l'égard de ces différentes déterminations.

Tout d'abord, de nombreux auteurs et en particulier Katz (52) ont insisté sur le fait que, d'une part, le débit du sinus coronaire ne représente pas la totalité du sang qui a parcouru les parois cardiaques : il n'en représente qu'une fraction, et que, d'autre part, cette fraction ne demeure pas la même en toutes circonstances.

Eckenhoff (22) ajoute deux critiques supplémentaires, à savoir : premièrement, l'introduction de la canule dans le sinus coronaire entraîne des modifications du débit, par l'obstruction de certaines veines débouchant dans le sinus ; deuxièmement, la teneur en oxygène du sang prélevé dans le sinus coronaire ne révèlerait qu'imparfaitement la valeur exacte de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire, en raison d'une "contamination" possible par du sang venu de l'oreillette droite.

Quoi qu'il en soit, la détermination du débit coronaire par la mesure volumétrique directe du sang issu du sinus coronaire présente suffisamment d'intérêt s'il s'agit seulement d'en apprécier les variations sous l'influence d'un médicament. Il en est de même pour ce qui est de la détermination, dans de telles conditions, des variations de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire. La consommation d'oxygène cardiaque, calculée à partir des données précédentes, si elle ne représente pas la valeur entière de la consommation d'oxygène du myocarde, fournit néanmoins un élément dont on peut apprécier les variations sous l'influence d'une substance médicamenteuse.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Débit cardiaque

Nous avons utilisé la méthode de Fick, qui nécessite, nous l'avons vu précédemment, la mesure de la consommation d'oxygène pulmonaire et la mesure de la différence artério-veineuse représentant la différence de teneur en oxygène entre le sang parvenant au poumon et le sang en sortant.

Donc, deux groupes de manœuvres sont à effectuer simultanément chez le Chien anesthésié au chloralose (0,10 g. par kg.) :

a) Détermination de la consommation d'oxygène pulmonaire. On pratique une intubation trachéale, sous vision directe, avec une sonde de Magill n° 9 ou 10 suivant le cas. La sonde est munie d'un ballonnet permettant, après gonflage, d'assurer l'étanchéite du circuit. On relie en effet la sonde à un appareil permettant dans un milieu d'oxygène pur d'assurer la mesure de l'oxygène consommé lors des échanges respiratoires, après absorption du gaz carbonique exhalé.

Nous avons utilisé, lors de nos expériences, soit un "métabulator Sanborn", soit l'appareil de Durupt. Le spirogramme nous permet de calculer la valeur de la consommation d'oxygène pulmonaire aux différentes périodes où nous voulons déterminer le débit cardiaque. Chaque mesure porte sur deux minutes. La valeur de la consommation d'oxygène s'exprime en centimètres cubes d'oxygène par minute ;

b) Détermination de la différence artério-veineuse en oxygène. Le prélèvement du sang veineux au niveau du cœur droit s'effectue par l'intermédiaire d'un cathéter en polythène introduit à partir de la veine jugulaire. Le prélèvement de sang artériel se fait par ponction directe de l'artère fémorale. Les deux prélèvements sont pratiqués simultanément et les échantillons de sang sont maintenus sous huile de paraffine.

La détermination de la teneur en oxygène du sang veineux et du sang artériel a été effectuée par la méthode de Van Slyke (105) ; nous avons utilisé pour faire cette mesure un appareil Heimann-Moritz. Les résultats relatifs à la teneur en oxygène d'un échantillon de sang (et partant à la différence artério-veineuse) sont exprimés en volumes d'oxygène pour 100 cm^3 de sang.

Le prélèvement des échantillons de sang est effectué au milieu de la période de deux minutes nécessaire à la mesure de la consommation d'oxygène pulmonaire.

A un moment déterminé, le débit cardiaque est alors :

$$\text{Débit cardiaque } (cm^3/mn) = \frac{\text{consommation d'oxygène pulmonaire } (cm^3/mn) \times 100}{\text{différence artério-veineuse } (\text{vol. } \%)}$$

Il faut remarquer que la valeur du débit cardiaque, que nous appelons dans chaque expérience valeur normale, correspond ainsi au débit cardiaque du Chien sous anesthésie au chloralose. Elle est prise comme référence et permet de situer les variations du débit cardiaque sous l'influence des diverses substances étudiées. Après l'injection de celles-ci, les mesures du débit cardiaque sont effectuées à différents moments, deux minutes, cinq minutes, quinze minutes, vingt-cinq minutes, dans la plupart des expériences.

Travail cardiaque

La pression artérielle carotidienne est déterminée au cours de l'expérience par un manomètre de Ludwig. Connaissant la pression artérielle et le débit cardiaque, on peut calculer le travail cardiaque, puisque, si l'on néglige la composante cinétique, on peut écrire :

$$T = Q \times R$$

Q représentant le débit cardiaque et R la valeur de la pression sanguine exprimée en mètres de sang (valeur en m. Hg multiplié par 13,6 qui est la densité de ce dernier et par 1,055, densité du sang). Le travail cardiaque, en gramme-mètre par minute, se calcule alors ainsi :

$$T \text{ (gramme-mètre/mn)} = D \text{ (cm3/mn)} \times PA \text{ (mHg)} \times 13{,}6 \times 1{,}055$$

Débit coronaire

Le chien est anesthésié au chloralose et soumis à la respiration artificielle ; on pratique l'ouverture du thorax au niveau du 5ème espace intercostal droit. On incise le péricarde et on le fixe à la paroi, ce qui permet une bonne exposition du cœur. Une brèche est alors pratiquée dans l'auricule droit, brèche par laquelle on introduit une canule qui ira cathétériser directement le sinus coronnaire. Cette canule en verre, recourbée à son extrémité, est entourée sur la plus grande partie de sa longueur, d'un manchon de caoutchouc laissant libre la portion terminale de la canule (1,5 cm. environ) qui s'introduira dans le sinus, tandis que l'extrémité du manchon venant s'appliquer sur l'orifice sinusal, en assurera l'obturation parfaite. Une fois la canule correctement placée, on ferme la brèche de l'auricule en plaçant une ligature serrée autour du manchon de caoutchouc, ce qui permet, en outre, une solide fixation de la canule.

L'animal a reçu au préalable une dose suffisante d'héparine par voie intra-veineuse, de façon à rendre le sang pratiquement incoagulable. On

laisse le sang du sinus coronaire s'écouler librement dans un récipient. Il est réinjecté dans la circulation générale au niveau de la saphène, par l'intermédiaire d'un appareil de Jouvelet électrique ; la vitesse de perfusion était réglée approximativement d'après la valeur de débit coronaire. Il est alors possible au moment voulu d'effectuer la mesure volumétrique directe du débit coronaire.

Nous avons récemment amélioré cette technique en réalisant une auto-perfusion. Le sang issu du sinus coronaire étant directement réintroduit dans la circulation au niveau de la veine jugulaire. Une canule en T intercalée sur le dispositif permet la mesure du débit coronaire et les prélèvements d'échantillons de sang.

Au début de chaque expérience, avant de procéder aux déterminations de référence, on permet pendant une période de 10 à 15 minutes environ, l'établissement de l'équilibre du débit coronaire.

Après l'injection de la substance étudiée, on peut alors effectuer la mesure du débit à différents moments plus ou moins rapprochés, selon les cas. Le débit coronaire est exprimé en cm3 par minute. On détermine d'autre part la pression artérielle carotidienne par l'intermédiaire du manomètre de Ludwig ; et l'on enregistre le ventriculogramme par la méthode de suspension.

Teneur en oxygène du sang veineux coronaire
Consommation d'oxygène cardiaque

La technique précédente permet de recueillir directement sous huile de paraffine le sang issu du sinus coronaire ; on prélève ainsi au moment des mesures du débit coronaire, des échantillons de sang veineux coronaire, dont on détermine la teneur en oxygène au moyen de la méthode de Van Slyke rapportée précédemment.

Simultanément, on prélève un échantillon de sang artériel par ponction d'une artère périphérique (fémorale) ; l'animal étant sous respiration artificielle, il n'y a pas de variations notables de la saturation en oxygène du sang artériel.

On peut connaître ainsi la différence artério-veineuse coronaire en oxygène.

La teneur en oxygène du sang artériel et du sang veineux coronaire ainsi que la différence artério-veineuse s'expriment en volume d'oxygène pour 100 cm3 de sang.

La consommation d'oxygène cardiaque (C.O.C.) se calcule d'après la formule :

$$\text{C.O.C. (cm3/Mn)} = \frac{\text{débit coronaire (cm3/mn)} \times \text{diff. A-V cor. (Vol. \%)}}{100}$$

Efficience cardiaque

L'efficience cardiaque représente le rapport existant entre le travail cardiaque et la consommation d'oxygène cardiaque. La valeur de chacun de ces deux éléments étant exprimée en équivalent calorique (1 gramme-mètre = 0,00240 calorie ; 1 cm3 d'oxygène = 4,825 calories).

L'efficience cardiaque se calcule alors d'après l'équation :

$$\text{Efficience cardiaque} = \frac{\text{travail cardiaque (équivalent calorique)}}{\text{consommation d'oxygène cardiaque (équivalent calorique)}}$$

Nous apprécions *les pourcentages de variations* de ce coefficient ainsi calculé, sous l'influence des substances étudiées.

Nota. — Toutes les substances dont l'action a été envisagée dans ce travail furent administrées à l'animal par la voie intra-veineuse.

INTERPRETATION DES RESULTATS

I. — Débit coronaire. - Teneur en oxygène du sang veineux coronaire Consommation d'oxygène myocardique

L'analyse des effets d'une substance médicamenteuse sur la vasomotricité coronaire pose des problèmes extrêmement complexes. Les procédés habituels de l'exploration du tonus vasculaire sont difficilement applicables aux vaisseaux coronaires, irriguant un muscle dont les mouvements rythmés, les phases alternées d'activité et de repos, se répercutent sur la circulation intrapariétale, ainsi que la pression artérielle, c'est-à-dire la pression d'irrigation dans les coronaires.

L'influence de la substance étudiée sur les divers facteurs cardiaques et hémodynamiques intervient, pour sa part, dans les réactions de la circulation propre du myocarde. Ainsi, il est important de souligner avec Léon Binet (3) qu'une drogue dont les effets se manifestent par une dilatation des coronaires n'est pas de ce fait une drogue vasodilatatrice, en ce sens qu'elle n'a pas nécessairement une action propre sur les parois vasculaires, toute substance qui augmente le travail cardiaque dilate indirectement les coronaires, cette dilatation étant secondaire à l'accumulation des métabolites.

Les variations du flot coronaire (que nous apprécions dans ce travail à travers les variations du débit du sinus coronaire) représentent l'expression finale de l'influence exercée par une substance sur l'irrigation myocardique.

La circulation coronaire apporte le sang à un organe constamment en travail qui, selon toute évidence, réclame une importante quantité d'oxygène. Bien que l'accord ne soit pas réalisé sur le mécanisme précis du contrôle physiologique du flot coronaire, il nous paraît particulièrement intéressant de rappeler les importants travaux de James-E. Eckenhoff et de son école (22-25). Les faits suivants ont été établis : 1°) lorsque le travail cardiaque est accru, soit par élévation de la pression artérielle, soit par augmentation du débit cardiaque, le flot coronaire s'accroît ; 2°) lorsque le travail diminue, le flot coronaire diminue ; 3°) lorsque l'apport d'oxygène est perturbé par la baisse de la saturation en oxygène du sang artériel, la demande d'oxygène myocardique est satisfaite par l'augmentation du débit coronaire ; 4°) il existe une étroite corrélation entre les variations du débit coronaire et celles de la consommation d'oxygène.

Il est alors possible de conclure que les demandes métaboliques du cœur, parmi lesquelles l'oxygène a la place la plus importante, sont des éléments régulateurs du débit coronaire. Le mécanisme exact par lequel

de contrôle est exercé n'est pas élucidé quoique L.-N. Katz (53) ait postulé la présence d'une substance dilatatrice inactivée en présence d'une quantité d'oxygène adéquate.

Plus récemment, A.-M. Katz, L.-N. Katz et F.-L. Willams (55), admettant que les facteurs déterminant le débit du sang à travers les coronaires ne sont pas définitivement fixes, reconnaissent néanmoins que la réponse des vaisseaux coronaires aux variations du taux d'oxygène du sang veineux coronaire peut être le mécanisme habituel par lequel la consommation d'oxygène cardiaque et la saturation en oxygène du sang artériel règlent le flot coronaire. Il est bien évident que la teneur en oxygène du sang veineux coronaire dépend de l'oxygène apporté et de l'oxygène consommé. L'apport d'oxygène est égal au flot coronaire multiplié par le taux d'oxygène artériel, la demande est la consommation d'oxygène myocardique. L'apport d'oxygène serait ainsi adapté à la demande par un équilibre dynamique entre le taux d'oxygène du sang veineux coronaire, la résistance coronaire et le débit coronaire.

T.-R. Harrisson (47) a montré en 1936 que le sang veineux coronaire possède une teneur en oxygène beaucoup plus basse (inférieure à 6 volumes %) que celle du sang veineux systémique (14 à 16 volumes %, pour le ventricule droit). C'est-à-dire que dans les conditions normales, le muscle cardiaque consomme 75 à 80 % de l'oxygène qui lui est fourni. On conçoit aisément que lorsqu'augmentent les besoins du myocarde, l'oxygène ne peut être puisé que dans une marge très réduite ; il faut le plus souvent faire appel à un accroissement du flot coronaire.

D'autre part, comme l'écrit Lochner (70), la saturation en oxygène du sang veineux coronaire représente un élément capital permettant de juger le ravitaillement en oxygène du myocarde et d'apprécier les réactions de la circulation coronaire sous l'influence d'une substance médicamenteuse. En effet, la simple preuve d'une augmentation, notamment du flot coronaire, nous renseigne incomplètement sur les conditions dans lesquelles sont satisfaits les besoins du myocarde. Ce qui est important, ce n'est pas tellement de connaître la valeur absolue de la variation du débit, que de savoir quel a été l'apport d'oxygène face à la consommation myocardique, question à laquelle la détermination de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire permet de répondre.

Ainsi, lors d'une augmentation du débit coronaire, les éventualités suivantes peuvent se présenter (étant entendu toutefois qu'aucune modification notable n'est introduite concernant la teneur en oxygène du sang artériel) :

1) le débit coronaire est augmenté, la teneur en oxygène du sang veineux coronaire demeure constante, ainsi que la différence artério-veineuse, les variations de la consommation d'oxygène myocardique sont alors étroitement parallèles à celles du débit coronaire. On peut dire que, dans ce cas, les variations du débit représentent une adaptation rigoureuse aux besoins du myocarde ;

2) le débit coronaire est augmenté, la teneur en oxygène du sang veineux coronaire est diminuée, la différence artério-veineuse est accrue ; les variations de la consommation d'oxygène myocardique sont supérieures à celles du débit coronaire. Dans ce cas, les variations du flot coronaire représentent une réponse insuffisante à assurer le ravitaillement en oxygène ;

3) le débit coronaire est augmenté, la teneur en oxygène du sang veineux coronaire est augmenté, la différence artério-veineuse est diminuée ; les variations de la consommation d'oxygène myocardique sont inférieures à celles du débit coronaire. Dans ce cas, les variations du débit coronaire aboutissent à assurer largement les besoins du myocarde.

La vasodilatation coronaire résultant de l'augmentation du métabolisme myocardique n'a donc pas du tout la même signification que la vasodilatation pure et peut ne pas correspondre à une amélioration fonctionnelle de la circulation du muscle cardiaque (3).

Sous l'influence d'une substance exerçant un effet de vasodilatation pure au niveau de la circulation coronaire, on devrait observer que :

— le débit coronaire est augmenté, la teneur en oxygène du sang veineux coronaire est considérablement augmentée, la différence artério-veineuse diminuée, la consommation d'oxygène myocardique peu ou pas modifiée.

« La drogue idéale dans le domaine de la circulation coronaire, écrit J.-E. Eckenhoff, serait celle qui augmenterait le flot coronaire et ainsi la quantité d'oxygène fournie au myocarde, sans augmenter le travail cardiaque et la demande d'oxygène. » (25).

Enfin, J.-E. Eckenhoff (24) étudiant la diminution du débit coronaire apparue lors des phénomènes d'hypotension, observe que cette variation, malgré un abaissement simultané de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire, ne représente pas une insuffisance dans l'irrigation du myocarde : le flot coronaire est, en effet, proportionnellement moins diminué que le travail cardiaque.

II. — **Efficience cardiaque** :

Il est nécessaire de préciser ce que représente cette notion. Pour cela, nous exposerons l'opinion d'Eckenhoff (24) en résumant son argumentation :

Le terme d'efficience cardiaque est souvent employé comme synonyme de « capacité du cœur à accomplir ses fonctions ».

L'examen de la formule utilisée pour le calcul du coefficient « efficience cardiaque » montre qu'il représente seulement le rendement au sens mécanique, c'est-à-dire le rapport entre le travail fourni par la machine et l'énergie qu'elle utilise.

Or, au niveau du muscle cardiaque, certaines variations de l'énergie utilisée

(consommation d'oxygène) ne sont pas en rapport direct avec le travail fourni. En effet, interviennent deux facteurs :

1) *La consommation "basale" d'oxygène.*

Elle représente la quantité d'oxygène nécessaire aux besoins des cellules du myocarde, indépendamment de leur activité. Certaines expériences font apparaître un niveau au-dessous duquel la consommation d'oxygène ne descend pas, alors que le travail cardiaque devient pratiquement nul. Cela suggère qu'une importante fraction de la valeur de la consommation d'oxygène myocardique est représentée par la consommation "basale". Il en résulte que les variations de l'efficience cardiaque peuvent dépendre, dans une certaine mesure, du rapport existant alors entre la consommation "basale" et la consommation totale d'oxygène myocardique.

Un tel état de chose doit être particulièrement pris en considération, lors des phénomènes d'hypotension qui entraînent une diminution du travail cardiaque, mais une diminution proportionnellement moindre de la consommation d'oxygène (ainsi que du débit coronaire, comme nous l'avons vu plus haut), provoquant ainsi une diminution de l'efficience cardiaque. Cette variation ne préjuge d'ailleurs pas des capacités de réactions du myocarde (24).

2) *L'énergie utilisée pendant la phase isométrique de la contraction cardiaque.*

L'énergie dépensée pendant la contraction ventriculaire, jusqu'au moment où la pression intraventriculaire égale la pression aortique (contraction isométrique), ne correspond pas à un travail mécanique puisque le sang n'est pas propulsé. En conséquence, si le travail cardiaque augmente initialement par élévation de la pression artérielle, la consommation d'oxygène myocardique est plus forte que celle qui correspondrait au travail fourni, l'efficience se trouve donc diminuée ; cela a été démontré (22-54). Inversement, si le travail cardiaque était augmenté par un accroissement du débit, il y aurait augmentation du travail fourni sans hausse de la consommation d'oxygène, l'efficience serait accrue.

Il est permis de penser que la valeur de la consommation d'oxygène correspondant à la phase isométrique de la contraction ventriculaire est d'autant plus grande que la pression artérielle est plus élevée, mais aucun rapport précis n'a été établi.

Ainsi « l'efficience cardiaque », telle qu'elle est définie, *indique seulement la quantité d'oxygène consommée par le muscle cardiaque quand il propulse un volume de sang donné, sous une pression donnée.*

Cette notion mécanique ne laisse pas prévoir, dans ses variations, comment réagira le myocarde dans diverses circonstances. Elle ne peut pas fournir un critère valable des possibilités du cœur à accomplir le travail, les efforts qui lui seront demandés.

CHAPITRE II

SYMPATHOMIMETIQUES

L'influence des sympathomimétiques, sur les éléments de la dynamique cardiaque envisagés dans ce travail, est, du moins en ce qui concerne les plus importantes substances de ce groupe, classiquement connue, quoiqu'encore discutée parfois. La bibliographie s'y rapportant est impressionnante. Nous nous bornerons ici à rapporter seulement quelques-unes de ces importantes publications, ce qui permettra de mieux situer ultérieurement les résultats des essais que nous avons pratiqués avec quelques substances de ce groupe.

Au sujet de l'action des sympathomimétiques sur le débit cardiaque, nous rappellerons l'opposition classique entre l'adrénaline et le nor-adrénaline. Ainsi, M. Goldenberg et ses collaborateurs (37) ont montré que la perfusion de 0,15 à 0,30 microg./kg/min d'adrénaline chez l'Homme normal entraîne une augmentation du débit cardiaque de 78 à 98 %, avec une diminution de résistance périphérique ; les mêmes doses de nor-adrénaline ne modifient pas le débit cardiaque mais augmentent considérablement la résistance périphérique. Ces résultats ont été retrouvés par la plupart des auteurs (113, 11). Cependant, plus récemment, L. Goldberg (36), Swan (106) et d'autres auteurs (32-73-74) ont montré que l'action inotrope de l'adrénaline et de la nor-adrénaline étaient du même ordre, la différence portant surtout sur l'action périphérique. Ces faits sont à rapprocher de ceux observés par Delaunois et Vandenberghen (16) chez le Chien anesthésié : à la suite de l'injection de doses de nor-adrénaline allant de 1 à 30 microg. par kg, le débit cardiaque se trouve augmenté proportionnellement à la dose. Cependant, les mêmes auteurs remarquent, à la suite d'une perfusion continue de nor-adrénaline, une légère diminution du débit cardiaque.

Après administration de néosynéphrine à la dose de 0,1 à 0,6 mg par voie intraveineuse chez le chien anesthésié, Horvath et Knapp (48) observent une chute rapide du débit cardiaque, contemporaine de la bradycardie associée à l'hypertension, mais qui persiste quelque temps après le retour de la pression à sa valeur initiale.

I.-H. Page (89) a obtenu chez le chien à moëlle sectionnée une augmentation considérable du débit cardiaque sous l'influence de la sérotonine.

En ce qui concerne l'influence des sympathomimétiques sur la circulation coronaire :

L'action de l'adrénaline a fait l'objet de nombreux travaux. L'interprétation des résultats est complexe en raison de l'interférence des effets indirects de l'adrénaline et en raison de la diversité des méthodes expérimentales.

Nous relaterons d'après T. Solmann (103) que les artères coronaires isolées répondent à l'adrénaline par une vasodilatation chez la plupart

des mammifères, mais par une constriction chez l'Homme et le Singe (Barbour, 1912, Barbour et Prince 1915, Park et Janeway, 1912). Les perfusions du cœur arrêté ont montré une dilatation (Elliot, 1905) ou une constriction coronaire (Wiggers, 109). Pour Katz et Lindner (1939) la dilatation est parfois précédée d'une légère vasoconstriction.

Sur le cœur isolé, la flot coronaire est accru, sous l'influence de l'adrénaline dans la plupart d'espèces animales (Wiggers, 1913), Markerwakde et Starling, 1913), cependant un effet vasoconstricteur sur les vaisseaux constricteurs peut être discerné aux doses trop faibles pour influencer l'activité cardiaque (Brodie et Cullis, 1911).

Chez le Chien anesthésié, Green, Wegria et Boyer (42) ont observé que l'adrénaline augmente le débit coronaire dans des proportions supérieures à celles correspondant à la hausse de la pression artérielle ; ce phénomène pouvant être interprété comme une action dilatatrice directe, d'ailleurs faible, sur les vaisseaux coronaires.

Binet et Burstein (3) ont décrit en 1953 une technique permettant d'étudier les variations de la résistance au passage du sang dans les coronaires, dans différentes conditions expérimentales. Les coronaires d'un Chien sont perfusées à débit constant grâce à un appareil de Jouvelet, électrique, avec le sang artériel d'un congénère. Le débit étant constant, la pression dans les vaisseaux irrigués varie en fonction de la résistance que ces vaisseaux opposent au passage du sang. Les auteurs sont parvenus aux conclusions suivantes : « l'injection d'une faible quantité d'adrénaline (2 à 4 microg.) détermine une réponse en deux temps, hausse tensionnelle d'abord, baisse ensuite. L'adrénaline accélère les contractions cardiaques et renforce leur vigueur. Il semble donc que la hausse tensionnelle n'est pas liée à une constriction des coronaires, mais à un renforcement de la compression extravasculaire qui crée un obstacle au passage du sang. La vasodilatation secondaire correspond à un relâchement du tonus des coronaires ; là aussi, il semble que la dilatation est due non pas à l'action propre de l'adrénaline sur les parois vasculaires, mais à l'augmentation du travail cardiaque d'où accumulation de métabolites. Il n'est pas certain que l'adrénaline, dont les effets ne sont pas supprimés par les adrénolytiques (yohimbine) exerce un effet direct sur les coronaires ».

Wegria (109) étudiant chez le Chien anesthésié l'influence sur la circulation coronaire de la nor-adrénaline, lui a reconnu une action représentée par une augmentation du débit coronaire, semblable à celle de l'adrénaline.

Dans le cas de l'éphédrine, Stoland et Ginsberg (105) ont observé chez le Chien une augmentation du débit coronaire ; celle-ci se poursuit encore, après la phase hypertensive, alors que la pression artérielle se trouve inférieure à sa valeur initiale.

Il n'a pas pu être établi si cette augmentation du débit coronaire représente un effet direct sur la paroi des vaisseaux (action vasodilata-

trice directe) ou une réponse à une élévation du travail cardiaque en liaison avec une augmentation du débit cardiaque.

Rappelons, d'autre part, que Melville et Lu (75) expérimentant sur le cœur isolé et perfusé de Lapin, prétendent que les sympathomimétiques tels que l'éphédrine, la nésosynéphrine, la méthoxamine, n'exercent aucune action vasodilatatrice coronaire directe, et que les variations du débit coronaire observée sont les conséquences de l'influence stimulante de ces substances sur l'activité cardiaque.

Une opinion sensiblement opposée à celle-ci est émise par les auteurs comme Leyko (68), Narayana (86) expérimentant, eux, sur la préparation cœur-poumon : l'éphédrine exercerait une action dilatatrice directe sur les vaisseaux coronaires.

Enfin, une référence concernant la sérotonine, Shofield et Walker (101) après injection de sérotonine dans une artère coronaire chez le Chien, ont observé une très importante augmentation du débit coronaire.

Foltz et West (29), après administration chez le Chien anesthésié d'une dose de 5 microg. par kg (voie intraveineuse) d'adrénaline ou de la nor-adrénaline, observent une augmentation du taux d'oxygène du sang veineux coronaire de 35 % environ, sans qu'il y ait de différence essentielle entre les effets de l'adrénaline et de la nor-adrénaline.

De même West (111) a montré qu'une perfusion continue d'adrénaline ou de nor-adrénaline (0,5 microg./kg/mn.) entraîne régulièrement et pendant toute la durée de la perfusion, une élévation de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire. Lochner (70) observe une telle élévation de saturation du sang coronaire après administration de néosynéphrine.

Ce chapitre comprendra deux parties :

— La première partie concerne l'influence de quelques sympathomimétiques utilisés couramment en thérapeutique et également l'influence de la sérotonine ;

— La deuxième est consacrée à la comparaison des effets de l'éphédrone et de deux de ses dérivés.

PREMIERE PARTIE

Nous avons étudié l'action des substances suivantes :

Chlorhydrate d'adrénaline,

Chlorhydrate d'éphédrine,

Chlorhydrate de noréphédrine,

Sulfate d'amphétamine,

Sulfate de beta-para-oxyphényl-isopropyl-métylamine (Pholédrine),

Sulfate de N - Méthylphényl - butylamine (Méphétédrine),

Chlorhydrate de alpha - (3 - oxyphényl) - alpha - oxy - beta - méthyl - amino-éthane (Néosynéphrine),

5 - hydroxytryptamine (Sérotonine).

I

ADRENALINE

C'est exclusivement dans le domaine de la circulation coronaire, selon les conditions expérimentales précédemment décrites, que nous avons étudié l'action de l'adrénaline.

Le tableau I rassemble les résultats de ces expériences, on y trouve les moyennes des pourcentages de variations de la pression artérielle, du rythme cardiaque, du débit coronaire sous l'influence des différentes doses d'adrénaline chez des chiens à vagues sectionnés. Les moyennes correspondent aux résultats de quatre ou cinq essais pour chaque dose. Quinze chiens ont été utilisés. Nous pouvons faire les constatations suivantes :

Les doses de 0,1 à 0,5 microg. entraînent des variations minimes de la pression artérielle et de même des variations du débit coronaire (augmentation ou diminution) non significatives ;

Les doses de 1,2 et 5 microg. entraînent des élévations de la pression artérielle comprises entre 10 et 20 % ; les pourcentages d'augmentation du débit coronaire compris également entre 10 et 20 % correspondant assez sensiblement à ceux de la pression artérielle.

Quelle que soit la dose d'adrénaline, le rythme cardiaque est assez peu affecté.

Nous avons réalisé également, au cours de ces expériences, l'occlusion de l'aorte thoracique descendante pendant trente secondes et nous avons observé (cf. tableau I) que la hausse de pression artérielle provoquée par cette manœuvre entraîne une augmentation étroitement parallèle du débit coronaire.

Si l'on compare les variations du débit coronaire provoquées d'une part par l'injection d'une dose d'adrénaline de 20 microg. par exemple, et, d'autre part, par le clampage de l'aorte amenant une hypertension de même amplitude, ces variations se traduisent par une augmentation sensiblement de même valeur dans les deux circonstances.

TABLEAU I

ADRENALINE. — Variations du débit coronaire			
Doses en microg.	Pression artérielle var. %	Rythme cardiaque var. %	Débit coronaire var. %
0,1	0	+ 1	— 6
0,2	— 1	+ 2	+ 2
0,5	+ 1	0	+ 1
1	+ 11	+ 2	+ 10
2	+ 13	0	+ 15
5	+ 19	0	+ 11
10	+ 60	+ 7	+ 61
20	+ 89	+ 5	+ 83
CLAMPAGE DE L'AORTE. — Variations du débit coronaire			
Durée du clampage (sec.)	Pression artérielle var. %	Rythme cardiaque var. %	Débit coronaire var. %
30	+ 82	— 8	+ 73
30	+ 111	— 3	+ 104
30	+ 203	— 2	+ 212

En conclusion, l'administration de l'adrénaline à des doses de 0,5 à 20 microg. nous a montré une étroite corrélation entre les variations du débit coronaire et les variations de la pression artérielle. Il a été remarqué d'autre part que l'augmentation du débit coronaire apparaît sensiblement de même importance, pour un même degré de hausse tensionnelle, soit que celle-ci ait été provoquée par l'adrénaline, soit qu'elle connaisse une origine mécanique, par occlusion de l'aorte thoracique descendante. Les conditions d'expériences ont permis d'apprécier l'influence de l'adrénaline sur le flot coronaire, elles ne permettent pas de préciser son influence sur la vasomotricité coronaire.

II

Nous avons étudié pour les autres substances énumérées le débit et travail cardiaques, d'une part, le débit coronaire, la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, la consommation d'oxygène myocardique, d'autre part, et enfin, l'efficience cardiaque.

Les doses ont été choisies de façon à ce que les hausses de pression artérielle provoquées par chacune de ces substances soient sensiblement de même valeur (exception faite pour la sérotonine).

I. — Débit et travail cardiaques

Les résultats sont exposés dans les tableaux II, III, IV et X que nous analyserons en tenant le plus souvent compte pour chacune des variations mesurées des valeurs moyennes relatives aux deux expériences réalisées avec chaque produit.

Amphétamine (0,1 mg par kg). — L'hypertension à la deuxième minute est de 3,4 cm. Hg, le ralentissement du rythme cardiaque de 16 %, à ce moment le débit cardiaque est en augmentation de 25 %.
A la cinquième minute, il est augmenté de 14 % ; plus tard, à la quinzième minute, le débit cardiaque est encore en hausse (inférieur à 10 %), à la vingt-cinquième minute, enfin, il revient à sa valeur initiale.

Le travail cardiaque connaît, bien entendu, une augmentation importante (56 % à la deuxième minute), en rapport avec les variations du débit cardiaque et l'hypertension qui persiste, quoique légère, jusqu'à la vingt-cinquième minute.

Éphédrine (1 mg par kg). — Deux expériences ont été réalisées : l'hypertension, enregistrée à la deuxième minute après l'injection, est en moyenne de 5 cm Hg, le ralentissement du rythme cardiaque de 23 %, le débit cardiaque est alors en augmentation de 15 %. A la cinquième minute, celui-ci est en augmentation de 20 %, tandis que la pression artérielle est en hausse de 1,8 cm Hg, le rythme cardiaque étant revenu à sa valeur initiale.

A la quinzième et à la vingt-cinquième minutes, le débit cardiaque se maintient en hausse (environ 20 %), tandis que la pression artérielle se situe sensiblement à sa valeur initiale et que le rythme cardiaque est légèrement accéléré.

Le travail cardiaque montre une augmentation importante (50 %) de sa valeur, à la deuxième minute, en raison des variations du débit cardiaque et de la pression artérielle. Cette hausse persiste (25 % environ) jusqu'à la vingt-cinquième minute.

Nor-éphédrine (0,25 mg par kg). — A la deuxième minute après l'injection, tandis que l'on observe une élévation de la pression artérielle de 2,2 cm Hg

TABLEAU II

SYMPATHOMIMÉTIQUES - Débit cardiaque et travail cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg. p. k.	t	P.A.	R.	A.V.	C.P.	D	% Var.	T	% Var.
1	16 kg	Amphétamine	0,1		14	120	3,43	80	2332		4685	
				2	17	104	2,94	90	3061	+ 31	7465	+ 59
				5	16	104	2,94	83	2823	+ 21	6481	+ 37
				15	16	108	3,18	86	2704	+ 15	6208	+ 31
				25	15	140	3,43	85	2478	+ 6	5332	+ 13
2	7 kg	Amphétamine	0,1		13,6	128	2,91	38	1310		2555	
				2	17,4	105	2,43	38	1563	+ 19	3903	+ 53
				5	15,4	125	2,67	38	1423	+ 8	3144	+ 23
				15	14,6	130	2,91	38	1310	0	2744	+ 7
				25	14	170	3,16	38	1225	— 6	2461	— 4
3	13 kg	Ephédrine	1		21	92	2,67	76	2846		8575	
				2	27	68	2,19	76	3461	+ 21	13906	+ 62
				5	24	88	2,31	82	3554	+ 24	12240	+ 42
				15	22	100	2,43	86	3530	+ 24	11175	+ 30
				25	21	108	2,67	100	3745	+ 31	11283	+ 31
4	16 kg	Ephédrine	1		17	160	2,44	48	1967		4797	
				2	22	128	2,08	42	2020	+ 8	6666	+ 38
				5	17,6	156	2,08	48	2308	+ 17	5827	+ 21
				15	18,4	160	2,20	48	2181	+ 10	5757	+ 20
				25	18	172	2,32	52	2241	+ 15	5820	+ 21
5	16 kg	Nor-Ephédrine	0,25		17,4	100	2,68	102	3806		9503	
				2	19	95	2,20	104	4709	+ 23	12836	+ 35
				5	18	100	2,20	100	4545	+ 19	11739	+ 23
				15	18	110	2,92	109	3722	— 3	9614	+ 2
				25	17,4	115	2,68	110	4119	+ 8	10285	+ 8
6	17 kg	Nor-Ephédrine	0,25		15,6	140	3,18	114	3584		8023	
				2	18,4	100	2,70	117	4333	+ 21	11440	+ 42
				5	17	100	2,94	114	3870	+ 8	9442	+ 18
				15	16,6	132	2,94	114	3870	+ 8	9218	+ 15
				25	16,2	136	3,06	114	3718	+ 4	8640	+ 8

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; A.V. = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.P. = consommation d'oxygène pulmonaire (cm^3/mn) ; D = débit cardiaque (cm^3/mn) ; T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn).

et une faible bradycardie, le débit cardiaque est augmenté de 22 % ; à la cinquième minute, il l'est de 13 %. Au delà de cette période, les variations du débit son minimes (inférieures à 10 %).

De ce fait, c'est seulement pendant les cinq premières minutes que nous noterons d'importantes augmentations du travail cardiaque (38 % et 20 %).

Pholédrine (0,25 mg par kg). — L'hypertension moyenne observée à la deuxième minute est de 4,6 cm Hg, la bradycardie de l'ordre de 15 %, le débit cardiaque est alors augmenté de 12 %. Mais déjà à la cinquième minute l'augmentation du débit est inférieure à 10 % pour s'annuler ensuite.

Les valeurs du travail cardiaque sont en hausse (30 % et 20 %) pendant les cinq premières minutes ; plus tard elles sont inférieures à la valeur normale, la pression artérielle est alors légèrement abaissée, le rythme cardiaque demeurant à sa valeur initiale.

Méphétédrine (0,5 mg par kg). — L'hypertension enregistrée à la deuxième minute est en moyenne de 4 cm Hg, les variations du rythme cardiaque sont faibles (accélération ou ralentissement suivant l'expérience), le débit cardiaque est alors augmenté dans des proportions voisines de 10 %. Au delà de cette période, les pourcentages d'augmentation du débit seront encore plus faibles. L'élévation de la pression artérielle entraîne une augmentation du travail cardiaque (33 %, 20 %) jusqu'à la quinzième minute.

Néosynephrine (0,02 mg par kg). — Les résultats diffèrent d'une expérience à l'autre. Dans un cas, en effet, on observe une augmentation très importante du débit cardiaque à la deuxième et à la cinquième minutes (35 % et 45 %), tandis que l'hypertension est de 3, puis 2 cm Hg, la bradycardie de 25 % environ. Dans l'autre cas, le débit cardiaque est d'abord diminué (7 %) à la deuxième minute, puis augmenté (13 %) à la cinquième, tandis que l'hypertension est de 5 puis 3 cm Hg, le rythme cardiaque étant pratiquement inchangé. Le travail cardiaque, en raison des variations du débit et de la pression, se trouve augmenté tout particulièrement dans le premier cas.

Au delà des cinq premières minutes, le débit cardiaque revient sensiblement à sa valeur initiale, ainsi que la pression et le rythme, et cela dans les deux expériences.

Devant l'augmentation considérable du débit cardiaque observée dans la première expérience et seulement dans celle-ci, il est permis de penser que, dans ce cas, la mesure du débit cardiaque par la méthode de Fick a pu être perturbée par certains phénomènes intervenus au niveau de la circulation pulmonaire, tels que l'ouverture de shunts artério-veineux. Une telle hypothèse a, en effet, été exposée par certains auteurs (16) pour expliquer les résultats aberrants, lors de la détermination du débit cardiaque sous l'influence de l'adrénaline. Il est alors difficile dans ces condi-

TABLEAU III

Sympathomimétiques - Débit cardiaque et travail cardiaque												
N°	p	Produit	Dose mg. kg.	t	P.A.	R.	A.V.	C.P.	D.	% Var.	T	% Var.
7	12 kg	Pholédrine	0.25		21	200	5,37	86	1607		4819	
				2	23.2	200	4,88	83	1700	+ 6	5661	+ 17
				5	22	210	5,12	83	1599	0	5048	+ 5
				15	19.6	200	5,37	90	1672	+ 4	4701	— 3
				25	18,2	200	5,37	81	1512	— 6	3944	— 18
8	16 kg	Pholédrine	0.25		21	120	2,91	90	3085		9295	
				2	28	80	2,43	90	3695	+ 19	14846	+ 60
				5	24	96	2,67	97	3621	+ 17	12470	+ 34
				15	20	120	3,16	97	3060	0	8782	— 5
				25	19	132	3,16	104	3246	+ 5	8848	— 5
9	16 kg	Méphétédrine	0.5		20	116	2,45	93	3804		10917	
				2	26	92	1,97	83	4213	+ 11	15718	+ 44
				5	24	96	2,20	97	4395	+ 15	15136	+ 38
				15	21,4	100	2,20	90	4090	+ 7	12560	+ 15
				25	21	112	2,45	95	3877	0	11683	+ 6
10	12 kg	Méphétédrine	0,5		14,4	172	4,39	97	2202		4549	
				2	16.4	192	4,39	104	2382	+ 8	5604	+ 23
				5	14,4	192	4,63	104	2237	0	4621	0
				15	14	180	4,63	111	2386	+ 8	4793	+ 5
				25	14	180	4,39	111	2517	+ 14	5056	+ 11
11	11 kg	Néosynéphrine	0.02		17,4	160	3,40	81	2382		5947	
				2	20.4	120	3,40	110	3235	+ 35	9468	+ 59
				5	19	130	3,16	110	3481	+ 45	9489	+ 60
				15	18	145	3,65	81	2220	— 5	5734	— 3
				25	18	160	3,53	81	2294	— 2	5925	0
12	15 kg	Néosynéphrine	0,02		19,6	110	2,68	93	3477		9777	
				2	24	100	2,56	83	3234	— 7	11138	+ 13
				5	22,4	110	2,44	97	3959	+ 13	12734	+ 30
				15	20	115	2,44	86	3536	+ 2	9938	+ 3
				25	20	115	2,68	97	3604	+ 4	10234	+ 5

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; A.V. = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.P. = consommation d'oxygène pulmonaire (cm^3/mn) ; D = débit cardiaque (cm^3/mn) ; T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn)

tions de considérer sans réserves l'augmentation importante du débit et du travail cardiaque représentant la moyenne des résultats des deux expériences.

Sérotonine. — Cinq expériences ont été réalisées. Les résultats concernant des doses allant de 30 microg. à 100 microg. par kg.

On remarque, selon l'ordre chronologique :

1°) Mesures correspondant à la deuxième minute après l'injection : dans deux expériences sur cinq, le débit est augmenté ; cette augmentation est très importante (46 %) pour la dose de 50 microg. par kg., supérieure à 10 % pour la dose de 100 microg. par kg. Lors des autres expériences (doses de 31, 35 et 60 microg. par kg.) le débit cardiaque est diminué (assez faiblement, il est vrai, puisque dans deux cas, cette baisse est inférieure à 10 %).

Deux remarques : d'une part, les différences observées dans les variations du débit cardiaque ne semblent pas en rapport avec la valeur des doses injectées ; d'autre part, il est assez difficile de les rapprocher des variations du rythme cardiaque. Cependant, on note que l'hypertension artérielle à la deuxième minute se renouvelle dans des proportions assez voisines d'une expérience à l'autre. Enfin, une dernière constatation : l'augmentation du débit cardiaque, la plus considérable (46 %), relative à la dose de 50 microg. par kg., s'observe en même temps qu'une hausse de la pression artérielle malgré tout supérieure aux autres (6 cm Hg).

2°) Mesures correspondant à la cinquième minute après l'injection : à ce moment, la pression artérielle est, soit revenue à sa valeur initiale, soit même légèrement abaissée ; on observe alors une diminution du débit cardiaque supérieure à 10 %, dans la plupart des cas. La variation la plus forte (40 %) apparaît pour la dose de 100 microg. par kg (dose provoquant une importante bradycardie).

3°) Mesures correspondant à la quinzième et à la vingtième minute : selon la dose, les variations du débit cardiaque ont des signes opposés. Pour les doses de 31, 35 et 50 microg. on observe une augmentation du débit cardiaque (d'autant plus importante que la dose est plus élevée), mais pour les doses de 60 et 100 microg. le débit cardiaque diminue (tout particulièrement pour la dose de 100 microg., où la diminution du débit atteint 35 %).

Les variations du travail cardiaque se déduisent aisément de celles du débit cardiaque et de la pression artérielle.

Discussion

L'analyse de ces résultats nous permet, en considérant la moyenne des variations du débit cardiaque sous l'influence des divers sympathomimétiques étudiés, de composer un tableau permettant la comparaison de leurs effets (pendant la période où ils sont les plus marqués) (tableau V).

TABLEAU IV

SYMPATHOMIMÉTIQUES - Débit cardiaque et travail cardiaque												
N°	p	Produit	Dose microg p.k.	t	P.A.	R	A.V.	C.P.	D	% Var.	T	% Var.
13	16 kg	Sérotonine	31		19,6	105	3,89	95	2464		6928	
				2	22,6	105	4,62	100	2164	— 12	7017	+ 2
				5	20	110	4,62	93	2012	— 18	5774	— 16
				15	20	112	3,89	98	2512	+ 2	7209	+ 4
				25	21	120	3,89	102	2615	+ 6	7879	+ 14
14	14 kg	Sérotonine	35		19	156	5,10	131	2568		7000	
				2	22	104	5,60	138	2464	— 4	7778	+ 11
				5	18,6	160	6,56	138	2123	— 17	5666	— 19
				15	18	152	7,51	207	2756	+ 7	7118	+ 2
				25	18	152	7,30	186	2952	+ 13	7625	+ 9
15	10 kg	Sérotonine	50		19,2	125	4,63	65,6	1416		3190	
				2	25	110	3,17	69	2069	+ 46	7421	+ 90
				5	18	130	5,12	62	1212	— 14	3130	
				15	18	135	4,15	65,6	1578	+11	4075	+ 4,5
				25	18,4	130	3,90	69	1769	+ 17	4670	+ 19,6
16	8 kg	Sérotonine	60		13	128	3,92	65,6	1673		3120	
				2	15	116	3,43	55	1617	— 3,5	3480	+ 11,5
				5	12,6	124	4,65	70	1521	— 9	2749	— 11,8
				15	13	128	4,16	65,6	1576	— 6	2939	— 5,8
				25	14	144	3,92	65,6	1673	0	3361	+ 7,7
17	11 kg	Sérotonine	100		15,6	165	3,64	93,2	2553		5713	
				2	18	110	3,16	90	2847	+ 12	7353	+ 28,7
				5	15	115	5,83	90	1551	— 40	3337	— 41
				15	14	120	5,83	96,7	1659	— 35	3332	— 41
				25	14	120	5,83	96,7	1659	— 35	3332	— 41

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; A.V. = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.P. = consommation d'oxygène pulmonaire (cm^3/mn) ; D = débit cardiaque (cm^3 mn) ; T = travail cardiaque (gramme-mètre mn).

TABLEAU V

Produits	Doses mg/kg	Variations du débit cardiaque		Variations du rythme cardiaque	
		2 min.	5 min.	2 min.	5 min.
Amphétamine	0,1	20 %	10 %	— 15 %	— 6 %
Ephédrine	1	15 %	20 %	— 23 %	— 2 %
Nor-Ephédrine	0,25	20 %	10 %	— 14 %	— 16 %
Pholédrine	0,25	10 %	5 %	— 15 %	— 4 %
Méphétédrine	0,5	10 %	5 %	— 4 %	+ 2 %
Néosynéphrine	0,02	irrégulières		— 17%	— 9 %
Sérotonine	0,03 à 0,1	variations irrégulières		variations irrégulières	

Les augmentations du débit cardiaque, d'autant plus qu'elles sont contemporaines, on peut le voir, d'un certain degré de ralentissement du rythme, peuvent être considérées comme la manifestation d'une action stimulante cardiaque, correspondant à une action inotrope positive et s'ajoutant aux propriétés vasopressives.

Il semble d'autre part possible, à partir des résultats que nous avons obtenus dans des conditions expérimentales déterminées (compte tenu des réserves émises concernant la néosynéphrine), de classer les quelques dérivés étudiés ici selon leur influence sur le débit cardiaque :

1°) les uns l'augmentent nettement :
éphédrine, nor-éphédrine, amphétamine ;

2°)Les autres l'accroissent plus faiblement, mais régulièrement :
pholédrine, méphétédrine ;

3°) Un troisième groupe l'influence irrégulièrement et inégalement :
néosynéphrine, sérotonine.

Il peut être intéressant, en ce qui concerne ces dernières substances, de rappeler, d'une part, la faible action inotrope positive observée par L. Golberg (36) sous l'influence de la néosynéphrine ; et, d'autre part, la faible action ou même l'absence d'action inotrope positive observée soit par W.-A. Freyburger (30), soit par J.-A. Schneider (97) sous l'influence de la sérotonine.

II. — Débit coronaire. - Saturation en oxygène du sang veineux coronaire Consommation d'oxygène myocardique

Les tableaux VI, VII, VIII, IX et X contiennent les résultats que nous avons obtenus dans les conditions expérimentales décrites au chapitre précédent. Ils se prêtent à l'analyse que voici :

Amphetamine (0,1 mg par kg) : Deux expériences ont etc realisées. A la A la première minute après l'injection, la hausse de la pression artérielle est en moyenne de 1,4 cm Hg, l'augmentation du débit coronaire atteint 37 %. (Il s'agit de la valeur moyenne du taux d'augmentation relatif aux deux expériences ; il en sera de même pour les pourcentages rapportés ultérieurement : cf. tableau X). A la deuxième minute, le débit coronaire est augmenté de 73 % ; à ce moment, la pression artérielle a retrouvé déjà sa valeur première, le rythme est augmenté de 37 % en moyenne, l'amplitude ventriculaire augmentée de 28 %. A partir de la cinquième minute, l'ensemble des réactions précédentes s'atténue. Cependant, à la vingt-cinquième minute, le débit coronaire se situe encore à un niveau supérieur à la valeur initiale, tandis que la pression artérielle est nettement abaissée, et le rythme cardiaque accéléré par rapport au début de l'expérience.

Considérant le taux d'oxygène du sang veineux coronaire, on observe dès la deuxième minute suivant l'injection d'amphétamine une diminution de la saturation lors de toutes les déterminations et plus particulièrement dans le cas où l'augmentation du débit coronaire est la plus forte (cette baisse atteint alors 41 %). Il s'ensuit une augmentation de la différence artério-veineuse coronaire. Les pourcentages d'augmentation de la consommation d'oxygène myocardique sont, en conséquence, plus élevés que ceux relatifs au débit coronaire : en moyenne 85 % et 55 % à la deuxième et à la cinquième minute.

Ephédrine (1 mg par kg) : Deux expériences ont été réalisées, au cours desquelles les variations de la pression artérielle se montrerent assez différentes. Dans l'une des experiences, après une phase rapide d'hypertension modérée, la valeur de la pression arterielle se maintient proche de sa valeur intiale, sinon en légère augmentation. Dans l'autre expérience, la hausse de pression est plus forte et se manifestera avec persistance. Lors des deux essais, la tachycardie est importante, l'amplitude ventriculaire connaît peu de variations. Dès la deuxième minute apres l'injection, le débit coronaire augmente dans des proportions importantes (54 %). La hausse maxima du débit (88 %) se situe à la cinquième minute, tandis qu'à la quinzième minute le débit coronaire est encore augmenté de 50 % environ. Les pourcentages d'augmentation du débit enregistrés à la vingt-cinquième minute sont assez différents d'un essai à l'autre, en rapport, semble-t-il, avec les variations de la pression artérielle.

La teneur en oxygène du sang veineux coronaire enregistre une baisse notable dont l'amplitude maxima dépasse, en valeur absolue, un volume. La différence artério-veineuse se trouve ainsi accrue. La consommation d'oxygène cardiaque est augmentée dans des proportions importantes, les pourcentages d'augmentation étant légèrement supérieurs à ceux relatifs au débit coronaire.

Nor-éphédrine (0,25 mg par kg) : Deux experiences ont été réalisées. A la première minute, suivant l'injection, l'hypertension est en moyenne de

TABLEAU VI

SYMPATHOMIMÉTIQUES. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
1	10 kg	Amphétamine	0,1		10	160	3,9	34		3,41	13,18	4,481	
				1	11,4	204	5,5	56	+ 64				
				2	10	240	5,6	72	+ 111	2,19	14,40	10,368	+ 130
				3	6	220	5	60	+ 76				
				5	8	200	5	56	+ 64	1,95	14,64	8,198	+ 82
				10	8	220	5,1	62	+ 82				
				15	5	200	4,3	44	+ 29	2,19	14,40	6,336	+ 41
				25	5,4	200	4	42	+ 23	2,19	14,40	6,048	+ 34
2	11 kg	Amphétamine	0,1		7,2	192	6,7	34		3.90			
				1	8,4	216	7,2	38	+ 11				
				2	7,6	240	7,8	46	+ 35	3,41	15,13	6,959	+ 40
				3	6,4	232	7,3	46	+ 35				
				5	6,4	228	7,2	44	+ 29	3.90	14,64	6,441	+ 29
				10	7	220	7,2	44	+ 29				
				15	6	216	6,9	38	+ 11,7	4,15	14,39	5,468	+ 9,8
				25	5	216	6,8	36	+ 5,8	3,66	14,88	5,356	+ 7,6
3	9,7 kg	Ephédrine	1		10	128	3,9	18		3,58	14,30	2,574	
				1	12,6	208	3,5	22	+ 22				
				2	10	216	3,3	26	+ 44	2,35	15,53	4,037	+ 53
				3	9,2	216	3,3	32	+ 77				
				5	8,6	208	3,2	34	+ 88	2,59	15,29	5,198	+ 100
				10	11	208	3,2	32	+ 77				
				15	12	192	3,3	26	+ 44	2,71	15,17	3,944	+ 53
				25	11,4	184	3,2	19	+ 5	2,83	15,05	2,859	+ 11
4	13 kg	Ephédrine	1		5	140	1,7	17		3,64	14,20	2,414	
				1	8,8	212	2,3	22	+ 29				
				2	9	220	1,9	28	+ 64	2,43	15,41	4,314	+ 79
				3	10	212	1,9	32	+ 88				
				5	11	212	1,9	32	+ 88	2,43	15,41	4,931	+ 104
				10	12	208	1,5	42	+ 88				
				15	12	208	1,9	28	+ 64	2,67	15,17	4,854	+ 100
				25	12	200	1,7	26	+ 52	2,80	15,04	3,918	+ 62

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

3,7 cm Hg, l'augmentation du débit coronaire atteint 41 %. A la deuxième minute, où l'hypertension est de 2 cm Hg, l'augmentation du débit coronaire atteint 50 %, tandis que le rythme cardiaque s'accélère (30 %) et que l'amplitude des contractions ventriculaires s'accroît de 31 %.

A la cinquième minute le débit coronaire connaît des variations semblables à celles de la période précédente. Le niveau du flot coronaire demeure élevé à la quinzième minute (23 %), pour revenir à sa valeur nitiale à la vingt-cinquième minute, alors que la pression artérielle se trouve notablement abaissée.

Le taux d'oxygène du sang veineux coronaire enregistre au cours des deux expériences une baisse dont la valeur maxima atteint 26 %. Il s'ensuit une augmentation de la différence artério-veineuse qui persiste après le retour du débit coronaire à sa valeur initiale. Les pourcentages d'augmentation de la consommation d'oxygène myocardique sont par conséquent légèrement plus élevés que ceux correspondant aux variations du débit coronaire.

Pholédrine (0,25 mg par kg) : Deux expériences ont été réalisées. Le débit coronaire augmente en moyenne de 68 % à la deuxième minute, moment où la pression artérielle montre d'assez faibles variations (1,2 cm Hg de hausse dans le cas où le débit augmente de 100 %), où l'accélération du rythme est de 20 % et où l'amplitude ventriculaire s'accroît de 42 %. A la cinquième minute, les phénomènes précédents se poursuivent. A la quinzième minute, l'augmentation du débit coronaire atteint 75 % ; à ce moment, la valeur de la pression artérielle est voisine de sa valeur initiale, l'accélération du rythme est de 23 % et l'amplitude ventriculaire se trouve augmentée de 30 %. A la vingt-cinquième minute les réactions observées à la période précédente s'atténuent. La Pholédrine provoque une diminution du taux d'oxygène du sang veineux coronaire, particulièrement marquée pour les mesures correspondant à la deuxième minute. On remarquera que la baisse la plus importante du taux d'oxygène (55 %) apparaît lors d'une augmentation du débit coronaire de 100 %. Lors des déterminations plus tardives, la saturation en oxygène tend à revenir à sa valeur initiale. La différence artério-veineuse se trouve accrue dans les premières périodes et les taux d'augmentation de la consommation d'oxygène myocardique sont supérieurs à ceux afférents au débit coronaire.

Méphétédrine (0,5 mg par kg) : Deux expériences ont été réalisées : à la deuxième minute après l'injection, le débit coronaire enregistre une augmentation moyenne de 68 %, tandis que la pression artérielle est, soit inchangée, soit légèrement abaissée (1 cm Hg), le rythme cardiaque accéléré dans la proportion de 28 % en moyenne, l'amplitude ventriculaire augmentée. A la cinquième minute les phénomènes sont assez semblables à ceux de la période précédente. A la quinzième minute, le débit coronaire est augmenté de 40 % en moyenne, tandis que la pression artérielle est légèrement abaissée, le rythme cardiaque accéléré (20 %), l'amplitude ventriculaire légèrement supérieure à sa valeur initiale.

TABLEAU VII

SYMPATHOMIMÉTIQUES. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
5	12 kg				7,8	172	3,5	22		3,64	14,08	3,097	
		Noréphédrine	0,25	1	10,6	204	4,7	26	+ 18				
				1	9	232	4,9	30	+ 36	2,67	15,05	4,515	+ 45
				2	7,8	232	4,7	31	+ 40				
				3	7,4	228	4,5	33	+ 50	2,91	14,81	4,887	+ 58
				5	7,4	216	4	29	+ 32				
				10	7	200	3,8	27	+ 22	2,67	15,05	4,063	+ 31
				25	6	188	3,5	25	+ 13	2,67	15,05	3,762	+ 21
6	13 kg				8	188	5,6	28		4,88	14,26	3,992	
		Noréphédrine	0,25	1	12,6	240	6	46	+ 64				
				2	11	240	6,9	46	+ 64	4,88	14,25	6,559	+ 64
				3	9	240	6,1	43	+ 53				
				5	8,4	240	6	42	+ 50	4,88	14,26	5,989	+ 50
				10	8,6	232	5,9	38	+ 36				
				15	8,2	228	5,9	35	+ 25	4,66	14,48	5,068	+ 27
				25	7,4	220	5,9	26	— 7	4,42	14,68	3,816	— 4,4
7	12 kg				3,8	176	3	22		2,91	14,81	3,258	
		Pholédrine	0,25	1	3,4	192	3,6	22	0				
				2	3,4	224	3,8	30	+ 36	2,43	15,29	4,587	+ 40
				3	3,6	228	3,1	31	+ 40				
				5	3,8	200	3,7	32	+ 45	2,67	15,05	4,816	+ 48
				10	3,2	200	3,8	32	+ 45				
				15	3	232	3,8	30	+ 36	2,91	14,81	4,443	+ 36
				25	3	232	3,6	30	+ 36	2,01	14,81	4,443	+ 36
8	11 kg				6	212	5,2	28		3,40	13,56	3,796	
		Pholédrine	0,25	1	7	252	6,4	50	+ 78				
				2	7,2	240	7,4	56	+ 100	1,45	15,51	8,685	+ 128
				3	6	220	6,6	52	+ 85				
				5	5,6	200	6,6	48	+ 71	2,67	14,29	6,859	+ 81
				10	5,2	232	6,6	56	+ 100				
				15	6	248	7,2	60	+ 110	2,16	14,80	8,880	+ 133
				25	6,6	232	6,8	49	+ 75	3,52	13,44	6,585	+ 73

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

Au delà de cette période, dans un cas, l'expérience a été interrompue par l'apparition d'une arythmie préfibrillatoire ; dans l'autre cas, à la vingt-cinquième minute, le débit coronaire est sensiblement revenu à sa valeur initiale (+ 7 %), de même que le rythme cardiaque et l'amplitude ventriculaire, tandis que la pression artérielle demeure diminuée (— 1,4 cm Hg).

La teneur en oxygène du sang veineux coronaire est abaissée légèrement lors des déterminations de la deuxième et de la cinquième minute ; au delà de cette période, dans une expérience, elle revient à sa valeur intiale ; dans l'autre elle accentue son fléchissement (cependant inférieur à un volume en valeur absolue). La différence artério-veineuse est ainsi assez peu affectée, et les variations de la consommation d'oxygène cardiaque sont semblables à celles du débit coronaire.

Néosynéphrine : Deux expériences ont été réalisées avec la dose de 0,02 mg par kg. Le pourcentage moyen d'augmentation du débit coronaire est de 14 % à la première minute, et de 21 % à la deuxième minute. A ce moment, la pression artérielle est en hausse de 1,8 cm Hg (valeur moyenne), le rythme cardiaque peu modifié, l'amplitude ventriculaire augmentée. A partir de la cinquième minute, les résultats sont un peu différents, d'une expérience à l'autre. Dans un cas, le débit coronaire demeure augmenté (16 %) à la cinquième minute, ensuite il revient à sa valeur initiale, tandis que le rythme se ralentit légèrement. Dans l'autre cas, à partir de la cinquième minute, le débit coronaire est diminué (— 13 % ; — 18 %), tandis que la pression artérielle fléchit (diminution de 1,4 cm Hg à la vingt-cinquième minute), le rythme cardiaque variant peu. La moyenne des résultats fait ainsi apparaître de faibles variations du débit coronaire (— 9 % ; — 6 %) à partir de la cinquième minute.

La teneur en oxygène du sang veineux coronaire est augmentée lors des déterminations effectuées à la deuxième minute et à la cinquième minute (cette augmentation est cependant inférieure à un volume en valeur absolue) ; au delà de cette période, elle est sensiblement égale à sa valeur initiale ou légèrement abaissée.

Le pourcentage d'augmentation de la consommation d'oxygène myocardique (16 %) est ainsi à la deuxième minute inférieur à celui du débit coronaire ; ultérieurement, les variations de la consommation d'oxygène sont semblables à celles du débit coronaire.

— Une expérience a été réalisée avec la dose de 0,05 mg par kg. ; elle permet d'observer à la première minute après l'injection, tandis que la hausse de pression est de 13 cm Hg, une augmentation du débit coronaire de 180 % ; à la deuxième minute, où la hausse de pression n'est que de 1,6 cm Hg, l'augmentation du débit est de 73 %, l'amplitude ventriculaire ne montre que de faibles variations. A partir de la cinquième minute, le rythme cardiaque s'accélère, la pression tend vers sa valeur première, le débit coronaire est augmenté de 50 %. A la vingt-cinquième minute, où

TABLEAU VIII

SYMPATHOMIMÉTIQUES. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg kg	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
9	14.5 kg	Méphétédrine	0.5		8	160	3,4	30		3,43	15,19	4,557	
				2	7	212	3,9	48	+ 60	2,94	15,68	7.526	+ 65
				5	7	192	3,9	44	+ 46	3,18	15,44	6,793	+ 49
				15	7,4	192	3,8	42	+ 40	3,43	15,19	6,379	+ 40
10	10 kg				5,4	128	3,2	26		2,40	13.72	3,567	
		Méphétédrine	0.5	1	5,4	144	3,4	35	+ 34				
				2	5,4	160	4,3	46	+ 76	2,14	13,98	6,311	+ 77
				5	4,8	156	3,9	48	+ 84	2,14	13,98	6,710	+ 87
				10	4,8	144	3,7	36	+ 38				
				15	5	140	3.6	36	+ 38	1,93	14,19	5,108	+ 43
				25	4	124	3,1	28	+ 7	1,93	14,19	9,973	+ 11
11	7 kg				7	148	2,6	18		2,20	13.66	2,458	
		Néosynéphrine	0,02	1	8,6	152	2,8	20	+ 11				
				2	7,6	148	2,7	24	+ 33	2,69	13,17	3,160	+ 28
				5	6,8	148	2,6	21	+ 16	2,57	13,29	2,791	+ 13
				10	6,8	148	2,7	19	+ 5				
				15	6,8	132	2,6	18	0	2,44	13.42	2,415	— 2
				25	6,2	132	2,7	18	0	2,20	13,66	2,458	0
12	13.5 kg				4	188	3.8	22		3,92	14,94	3.287	
		Néosynéphrine	0.02	1	8,8	172	4	26	+ 18				
				2	7	180	4,3	24	+ 9	4,41	14,45	3,468	+ 5
				3	4	172	3,9	20	— 9				
				5	3,4	168	3,9	19	— 13	3,92	14,94	2,838	— 13
				10	2,6	176	3,8	18	— 18				
				15	3	176	3,8	18	— 18	3,67	15,19	2,734	— 16
				25	2,6	180	3,8	19	— 13	3,67	15,19	2,734	— 16
13	9 kg				10,4	180	3,8	30		1,72	14,04	4,212	
		Néosynéphrine	0,05	1	23	180	3,7	84	+ 180				
				2	12	216	4,5	52	+ 73	3,19	12,57	6,546	+ 55
				3	10,4	212	4,5	52	+ 40				
				5	10,4	212	4,6	45	+ 50	2,21	13.55	6,097	+ 44
				10	6	204	4,9	52	+ 73				
				15	7	200	4,8	47	+ 56	1,72	14,04	6,598	+ 56
				25	8,6	188	4,5	32	+ 6	1,72	14,04	4,492	+ 6

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

la pression s'est quelque peu abaissée, le débit coronaire est en faible augmentation (6 %).

On remarque d'autre part que le taux d'oxygène du sang veineux coronaire subit une élévation marquée à la deuxième minute (45 %) et à la cinquième minute (15 %). Au delà de cette période, la saturation en oxygène retrouve sa valeur initiale (malgré l'augmentation du débit coronaire encore importante à la quinzième minute). La différence artério-veineuse est notablement diminuée pendant la période des cinq premières minutes, et les pourcentages d'augmentation de la consommation d'oxygène myocardique sont, à ce moment, inférieurs à ceux du débit coronaire : 55 % et 44 %. La dose de 0,05 mg par kg de néosynéphrine entraîne une hypertension plus forte que celle due aux autres substances ; aussi, seuls les effets de la dose de 0,02 mg par kg seront pris en considération.

Sérotonine : Lors des trois expériences, chaque animal a reçu une dose totale de sérotonine de 500 microgrammes, ce qui correspond selon son poids à 38, 50, 57 microg. par kg.

Si l'on analyse séparément les résultats de chaque essai, relatifs à la première minute après l'injection, on remarque :

— expérience 1 : les variations de la pression artérielle, de l'amplitude ventriculaire sont minimes ; le rythme relativement ralenti, le débit coronaire augmente de 190 % ;

— expérience 2 : la hausse de la pression artérielle s'élève à 7,6 cm Hg, le rythme et l'amplitude sont inchangés, le débit coronaire augmente de 158 % ;

— expérience 3 : la hausse de la pression artérielle s'élève à 4,8 cm Hg, l'amplitude ventriculaire augmente de 23 %, le rythme cardiaque est notablement ralenti, le débit coronaire augmente de 220 %. A la deuxième minute, les hausses de pression se sont considérablement atténuées, les augmentations du débit sont respectivement de 17 %, 66 % et 40 %.

A partir de la cinquième minute, les variations du débit coronaire apparaissent comme étant très faibles (quelquefois en diminution), à l'exception cependant de l'expérience 3 où la hausse du débit coronaire persiste au delà de la vingt-cinquième minute.

Il apparaît ainsi que les variations du flot coronaire sous l'influence de la sérotonine sont certes considérables, mais sont extrêmement fugaces. L'intensité de ces réactions ne semble pas être proportionnelle à la dose injectée ; d'autre part, il est difficile de trouver une étroite corrélation entre les variations du débit coronaire et celles de la pression artérielle, du rythme cardiaque ou de l'amplitude des contractions ventriculaires. Le taux d'oxygène du sang veineux coronaire, comme le montrent les résultats relatifs aux déterminations de la première minute, augmente sous l'influence de la sérotonine, dans des proportions extrê-

TABLEAU IX

SYMPATHOMIMÉTIQUES. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque													
N°	p	Produit	Dose microg p.k.	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
14	13 kg				10	168	3,3	34		1,22	9,47	3,219	
		Sérotonine	38	1	10	148	3,2	100	+ 190	7,09	3,60	3,600	+ 11
				2	9,6	160	3,5	40	+ 17	2,20	8,49	3,396	+ 5
				5	8,6	160	3,4	34	0	1,47	9,22	3,134	— 2,5
				15	7	160	3,4	32	— 5	1,22	9,47	3,030	— 6
				25	5,4	164	3,3	32	— 5	1,22	9,47	3,030	— 6
15	10 kg				4,8	168	1,9	24		4,41	12,99	3,117	
		Sérotonine	50	1	12,2	160	2	62	+ 158	13,72	3,68	2,281	— 26,8
				2	6	168	2,2	40	+ 66	7,35	10,05	4,002	+ 28
				5	4	168	1,8	24	0	4,41	12,99	3,117	0
				15	4	168	1,8	22	— 8	4,16	13,24	2,912	— 6
				25	5,2	168	1,8	24	0	4,16	13,24	3,177	0
16	8,8 kg				2	165	1,7	20		2,44	8,54	1,708	
		Sérotonine	57	1	6,8	124	2,1	64	+ 220	5,12	5,86	3,750	+ 120
				2	2,8	160	1,7	28	+ 40	3,90	7,08	1,982	+ 1[illegible]
				5	2,6	172	1,7	22	+ 10	2,68	8,30	1,826	+ 7
				15	3,6	176	1,8	24	+ 20	2,68	8,30	1,996	+ 17
				25	4	172	2,1	28	+ 40	2,44	8,54	2,391	+ 41

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

mement importantes ; ainsi, selon les essais, l'augmentation du taux d'oxygène atteint en valeur absolue : 5,8 volumes, 9,3 volumes, 2,6 volumes.

On peut constater, à la lecture des résultats, que les variations de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire ne sont pas en rapport avec les variations simultanées du débit coronaire (ainsi, lors de l'expérience 2, on observe la hausse la plus forte du taux d'oxygène : 9,3 volumes, alors que l'augmentation du débit coronaire est la plus faible des trois expériences).

Les valeurs de la différence artério-veineuse sont, bien entndu, très diminuées. La consommation d'oxygène myocardique connaît alors des valeurs très basses ; en particulier dans les expériences 1 et 2, où, par rapport à la valeur initiale, elle se trouve soit légèrement augmentée, soit même diminuée. Par contre, dans l'expérience 3, elle est notablement augmentée.

Quoi qu'il en soit, les écarts sont considérables entre les variations du débit coronaire et celles de la consommation d'oxygène myocardique.

A la deuxième minute, on observe encore une hausse du taux d'oxygène du sang veineux coronaire, mais cette hausse n'excède jamais en valeur absolue 3 volumes. Les pourcentages d'augmentation de la consommation d'oxygène myocardique sont encore à cette période en net retrait sur ceux du débit coronaire.

A partir de la cinquième minute, la valeur de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire rejoint sa valeur initiale. Les variations de la consommation d'oxygène myocardique se calquent alors sur celles du débit coronaire.

Discussion

I. — **Débit coronaire**

Une augmentation généralement importante du flot coronaire sous l'influence des sympathomimétiques étudiés ici a été observée lors de toutes les expériences. Nous envisagerons divers aspects de cette variation : son intensité, sa chronologie, enfin ses rapports.

Si nous comparons l'intensité des variations du débit coronaire selon les substances, quelques disparités nous apparaissent ainsi :

La néosynéphrine provoque une élévation maxima relativement faible puisqu'inférieure à 20 % ;

Amphétamine, éphédrine, pholédrine, méphétédrine, noréphédrine provoquent des augmentations maxima du débit coronaire, dont les chiffres, assez voisins d'une substance à l'autre, sont compris entre 50 et 70 % ;

TABLEAU X

MOYENNE DES POURCENTAGES DE VARIATION

Produits	Dose mg p.k.	t	D	T	D c	C.O.
Amphétamine	0.1	2	+ 25	+ 56	+ 73	+ 85
		5	+ 15	+ 30	+ 46	+ 55
		15	+ 7	+ 20	+ 20	+ 25
		25	0	+ 5	+ 14	+ 21
Ephédrine	1	2	+ 15	+ 50	+ 54	+ 66
		5	+ 20	+ 31	+ 88	+ 102
		15	+ 17	+ 25	+ 54	+ 75
		25	+ 23	+ 25	+ 28	+ 36
Noréphédrine	0.25	2	+ 22	+ 39	+ 50	+ 54
		5	+ 13	+ 20	+ 50	+ 54
		15	+ 3	+ 8	+ 23	+ 29
		25	+ 6	+ 8	— 3	+ 8
Pholédrine	0.25	2	+ 13	+ 39	+ 68	+ 84
		5	+ 9	+ 20	+ 58	+ 64
		15	+ 2	— 4	+ 73	+ 84
		25	0	— 10	+ 55	+ 55
Méphétédrine	0.5	2	+ 10	+ 33	+ 68	+ 71
		5	+ 7	+ 19	+ 65	+ 68
		15	+ 7	+ 10	+ 39	+ 41
		25	+ 7	+ 8	+ 7	+ 11
Néosynéphrine	0.02	2	+ 14	+ 36	+ 21	+ 16
		5	+ 29	+ 45	+ 1	0
		15	— 1	0	— 9	— 9
		25	+ 1	+ 2	— 6	— 8
Sérotonine	0.5 dose totale	2	+ 7	+ 28	+ 41	+ 16
		5	— 14	— 16	+ 3	0
		15	+ 3	+ 1	+ 2	+ 2
		25	+ 9	+ 12	+ 11	+ 11

D = débit cardiaque. D c = débit coronaire.
T = travail carédiaque. C. O. = consommation d'oxyène cardiaque

Enfin, la sérotonine se distingue par une hausse considérable du débit coronaire atteignant des chiffres voisins de 200 %.

C'est presque toujours pendant les deux premières minutes après l'injection que se manifeste l'augmentation maxima du débit coronaire ; l'augmentation se poursuit, quoiqu'atténuée, souvent jusqu'à la quinzième minute, parfois jusqu'à la vingt-cinquième minute. On remarquera d'une part l'allure prolongée des effets de la pholédrine et, d'autre part, celle extrêmement fugace de l'action de la sérotonine qui s'épuise rapidement au delà de la deuxième minute.

Si l'on considère pour les différentes substances, et pendant les premières minutes, les variations de la pression artérielle du rythme cardiaque, de l'amplitude des contractions ventriculaires et du débit coronaire,

il semble qu'aucun de ces facteurs ne possède de rapports suffisamment étroits entre ses propres variations et celles du débit coronaire pour être considéré comme déterminant celui-ci. C'est la conjonction de ces facteurs qui doit être envisagée.

En ce qui concerne la sérotonine, pour laquelle, certes, lors de deux expériences, l'hypertension observée fut supérieure à celle provoquée par les autres substances, il est intéressant de remarquer un essai au cours duquel la hausse de pression artérielle fut pratiquement nulle, alors que le débit coronaire était considérablement augmenté.

II. — Saturation en oxygène du sang veineux coronaire

Consommation d'oxygène myocardique

La détermination du taux d'oxygène du sang veineux coronaire fait apparaître un état de choses différent selon les substances administrées :

Amphétamine, noréphédrine, pholédrine, méphétédrine, montrent soit une baisse, soit un maintien de la valeur initiale, de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire. La baisse, lorsqu'elle est enregistrée, est maxima pendant les deux premières minutes. Elle varie en valeur absolue entre 1 et 2 volumes. Il ne semble pas exister de rapport entre l'importance de cette variation et l'augmentation simultanée du débit coronaire. Quoi qu'il en soit, la différence artério-veineuse est malgré tout assez peu affectée.

Les variations de la consommation d'oxygène myocardique provoquées par les substances précédemment citées, sont nettement orientées vers la hausse ; elles présentent une étroite corrélation avec les variations du débit coronaire ; elles situent leurs chiffres maxima d'augmentation à la deuxième minute ; ces chiffres sont toujours élevés, à savoir : amphétamine 85 %, pholédrine 84 %, méphétédrine 71 %, noréphédrine 54 %, enfin éphédrine 100 % (à la cinquième minute).

La néosynéphrine (à la dose de 0,02 mg par kg) introduit, quant à elle, une légère élévation du taux d'oxygène du sang veineux coronaire.

La sérotonine, au contraire, élève considérablement le taux d'oxygène du sang veineux coronaire ; cette augmentation atteint en valeur absolue 9 volumes ; c'est un phénomène d'ailleurs très fugace. Il s'ensuit une réduction considérable de la différence artério-veineuse. Aussi, malgré l'élévation du débit coronaire, la valeur de la consommation d'oxygène se trouve modérément augmentée (et même diminuée dans un cas), et de façon générale il existe une indépendance remarquable entre les variations de la consommation d'oxygène myocardique et celles du débit coronaire.

Considerant ces réactions différentes selon les sympathomimétiques étudiés, nous essayerons ultérieurement d'en tirer une conclusion quant à l'influence de ceux-ci sur la circulation coronaire.

III. — Efficience cardiaque

A partir des données précédentes, nous avons calculé les variations de l'efficience cardiaque sous l'influence de divers sympathomimétiques étudiés.

La simple lecture des variations relatives de la consommation d'oxygène myocardique et du travail cardiaque, celui-ci s'élevant moins que celle-là dans la presque totalité des cas, laissait prévoir une diminution de l'efficience, ce que devait préciser le calcul, dont les résultats figurent au tableau XI.

Il apparaît ainsi que tous les dérivés, à l'exception de la néosynéphrine, entraînent une diminution de l'efficience cardiaque. Cette diminution est assez variable d'une substance à l'autre. Par exemple, elle est notable dans le cas de la sérotonine seulement, lors des déterminations correspondant à la cinquième minute après l'injection ; au contraire, dans le cas de la pholédrine, elle est particulièrement marquée et se prolonge dans le temps en s'accentuant.

Il convient, d'autre part, de remarquer que si la diminution de l'efficience cardiaque est un phénomène concomittant, a une élévation de la pression artérielle, nous voyons le plus souvent cette diminution se poursuivre assez longtemps après la phase d'hypertension.

Enfin, en ce qui concerne la néosynéphrine, les variations relatives du travail et de la consommation d'oxygène cardiaque déterminent une augmentation de l'efficience. Mais nous avons insisté précédemment sur les réserves qu'il y a lieu de faire dans le cas de cette substance, sur les résultats relatifs aux variations du débit, et, partant, du travail cardiaque.

Conclusions

La première partie de ce chapitre était consacrée dans le cadre limité aux aspects de la dynamique cardiaque qui font l'objet de ce travail, à l'étude de l'influence de certaines substances appartenant au groupe des sympathomimétiques :

amphétamine, éphédrine, nor-éphédrine, pholédrine, méphétédrine, néosynéphrine, sérotonine.

Nous avons observé :

TABLEAU XI

Sympathomimétiques. - Efficience cardiaque								
Produits	Dose mg p.k.	Temps	T g-m/mn.	T éq. cal.	C.O. cm^3/mn.	C.O. éq. cal.	E	% Var.
Amphétamine	0,1		3620	8,68	4,74	22,86	0,379	
		2	5684	13,64	8,66	41,8	0,326	— 14
		5	4813	11,55	7,32	35,32	0,327	— 14
		15	4476	10,74	5,90	28,47	0,377	0
		25	3896	9,35	5,70	27,51	0,339	— 10
Ephédrine	1		6681	16,03	2,49	12,13	1,321	
		2	10286	24,63	4,17	20,12	1,226	— 7
		5	9033	21,67	5,56	24,84	0,872	— 41
		15	8466	20,31	4,39	21,22	0,955	— 28
		25	8551	20,52	2,93	14,15	1,450	+ 10
Noréphédrine	0,25		8723	21,03	3,54	17,10	1,230	
		2	12138	19,13	5,48	26,45	1,101	— 10
		5	10590	25,41	5,44	26,23	0,968	— 21
		15	9416	22,60	4,56	22,02	1,236	0
		25	9462	22,30	3,79	18,28	1,220	0
Pholédrine	0,25		7057	16,93	3,53	17,1	0,995	
		2	10253	24,60	6,636	32,0	0,768	— 23
		5	8759	21,03	5,83	28,16	0,747	— 25
		15	6741	16,17	6,66	32,14	0,531	— 46
		25	6396	15,34	5,51	26,60	0,577	— 42
Méphétédrine	0,5	25	7733	18,60	4,062	19,60	0,948	
		2	10661	25,58	6,918	33,88	0,766	— 19,2
		5	9878	23,70	6,751	32,57	0,727	— 23,3
		15	8676	20,82	5,743	27,71	0,751	— 20,7
Néosynéphrine	0,02		7862	18,86	2,872	13,85	1,351	
		2	10303	24,72	3,314	15,60	1,591	+ 16,8
		5	11110	26,66	2,814	13,57	1,965	+ 44,3
		15	7836	19,40	2,596	12,52	1,548	+ 13,7
Sérotonine	0,5 dose totale		5237	12,56	2,681	12,93	0,971	
		2	6424	15,41	3,117	15,08	1,021	+ 5
		5	4330	10,40	2,692	12,98	0,801	— 17,5
		15	5335	12,80	2,646	12,76	1,003	+ 3,2
		25	5884	14,12	3,066	14,90	0,947	— 2,5

T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn et équivalent calorique).
C O = consommation d'oxygène cardiaque (cm³/mn et équivalent calorique)
E = efficience cadiaque.

1°) une augmentation du *débit cardiaque*, variable selon la drogue envisagée, pour des doses de chacune d'elles provoquant sensiblement le même degré d'hypertension. Cette augmentation est présente dans toutes les expériences (sauf dans le cas de la néosynéphrine et de la sérotonine). Un tel effet peut être tenu pour la manifestation d'une action stimulante myocardique s'ajoutant à l'action vasopressive de ces substances ;

2°) une augmentation du *débit coronaire*, très importante dans tous les cas (l'action prédominante étant celle de la sérotonine). Les variations du

taux d'oxygène du sang veineux coronaire permettent de distinguer trois formes de réactions sous l'influence des substances de ce groupe.

La première réaction (amphétamine, éphédrine, nor-éphédrine, pholédrine, méphétédrine) se résume dans la baisse ou le maintien constant de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, lors de l'augmentation du débit. Une faible variation de la différence artério-veineuse s'ensuit, qui entraîne une étroite corrélation entre les chiffres exprimant l'augmentation du débit et ceux exprimant l'augmentation de la consommation d'oxygène. Les variations du débit coronaire apparaissent alors comme ayant été étroitement commandées par la consommation d'oxygène myocardique.

La deuxième réaction apparaissant avec la néosynéphrine qui provoque une légère augmentation de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, fait, en quelque sorte, transition avec la réaction suivante.

La troisième modalité réactionnelle, en effet, est présentée de façon nette par la sérotonine, à savoir, une élévation du taux d'oxygène du sang veineux coronaire, tandis que le débit coronaire s'amplifie. La différence artério-veineuse est fortement réduite, entaînant des écarts considérables ente les variations de la valeur de la consommation d'oxygène myocardique et celles du débit coronaire. Il peut donc s'agir dans ce cas d'une réaction vaso-motrice, vaso-dilatatrice coronaire, provoquée par la sérotonine.

3°) une diminution de l'*efficience cardiaque*, sous l'influence des substances suivantes :

amphétamine, éphédrine, nor-éphédrine, pholédrine, méphétédrine, sérotonine.

Nous n'avons pas observé de diminution de l'efficience (mais avec certaines réserves) dans le cas de la néosynéphrine.

DEUXIEME PARTIE

L'EPHEDRONE ET SES DERIVES

L'éphédrone est la béta-méthylaminopropiophénone (la fonction alcool secondaire de l'éphédrine se trouvant remplacée par une fonction cétone). Deux dérivés de ce corps ont été préparés (94) :
L'oxyéphédrone (4 - hydroxy - beta - méthylaminopropiophénone) et la *méthoxyéphédrone* (4 - méthoxy - béta - méthylaminopropiophénone).

L'étude pharmacodynamique de ces dérivés a été poursuivie au Laboratoire de Pharmacologie de Marseille (80, 81, 94).

Leur influence sur l'appareil cardio-vasculaire : hypertension, bradycardie réflexe, phénomènes de tachyphylaxie, etc... ne montre pas de grandes différences d'activité d'une substance à l'autre, si ce n'est le caractère plus prolongé des effets de l'éphédrone, et l'atténuation du phénomène de tachyphylaxie dans le cas de l'oxyéphédrone.

Le but de ce present chapitre est d'envisager une étude comparative de ces trois substances, dans les domaines particuliers de la dynamique caradiaque, objet de ce travail.

L'éphédrone, l'oxyéphédrone et la méthoxyéphédrone ont été dans tous les cas administrées, par voie intraveineuse, à la dose de 1 mg par kg.

I. — Débit cardiaque et travail cardiaque

Nous avons comparé l'influence des trois dérivés sur le débit et le travail cardiaque, chez le Chien endormi au chloralose, au cours de deux séries d'expériences différentes ; dans l'une de ces séries, en effet, les animaux avaient leurs réflexes vagaux entravés par l'administration d'une dose d'atropine.

Nous avons étudié, d'autre part, l'action de la méthoxyéphédrone chez le Chien endormi au pentobarbital.

A) *Chien anesthésié au chloralose* (normal).

Deux expériences ont été consacrées à chaque substance. Les résultats figurent au tableau XII et ont été résumés dans le tableau XVII.

TABLEAU XII

Nº	p	Produit	Dose mg p.k	t	P.A.	R	A.V.	C.P.	D	% Var.	T	Var. %
Ephédrone et dérivés. - Débit cardiaque - travail cardiaque												
1	10 kg	Ephédrone	1		18	148	4,41	82,5	1870		4830	
				5	18	152	3,68	85	2316	+ 24	5982	+ 24
				20	17,4	160	3,92	80	2040	+ 10	5094	+ 5,5
2	9 kg	Ephédrone	1		17	120	4,16	60	1442		3517	
				5	18	136	3,43	65	1895	+ 34,4	4795	+ 36,4
				20	17,2	156	3,56	57,5	1615	+ 12	3986	+ 13,3
3	11,5 kg	Oxyéphédrone	1		21	144	4,62	90	1948		5870	
				5	21	140	4,08	90	2205	+ 13	6645	+ 13
				20	20,2	176	4,22	100	2368	+ 21	6796	+ 15,7
4	10 kg	Oxyéphédrone	1		12,2	120	4,08	93,7	2290		4007	
				5	13,6	140	3,84	105	2290	+ 30	5833	+ 45,6
				20	12,6	154	4,08	108,7	2830	+ 26	5116	+ 27,5
5	7 kg	Métoxy-éphédrone	1		12,6	92	4,16	42,5	1022		1848	
				5	14,4	92	3,62	45	1242	+ 21,5	2566	+ 38,8
				20	14,4	112	3,86	50	1280	+ 25,2	2644	+ 43
6		Métoxy-éphédrone	1		17	120	3,44	51	1493		3641	
				5	18	120	2,75	50	1818	+ 21,8	4696	+ 29
				20	18	128	3,12	55	1762	+ 18	4551	+ 25
Chiens anesthésiés au Nembutal												
1	7 kg	Métoxy-éphédrone	1		18,2	180	3,77	45	1190		3107	
				5	18,6	206	3,22	60	1894	+ 60	5055	+ 63
				20	18	188	3,44	60	1744	+ 46	4504	+ 45
2	12 kg	Métoxy-éphédrone	1		11	132	4,40	67	1534		2420	
				5	15	164	3,60	85	2361	+ 54	5080	+ 110
				20	14	160	4,18	95	2272	+ 48	4564	+ 80

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; A.V. = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.P. = consommation d'oxygène pulmonaire (cm^3/mn) ; D = débit cardiaque (cm^3/mn) ; T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn).

Les déterminations du débit cardiaque ont été effectuées à la cinquième et à la vingtième minute, suivant l'injection. La comparaison des effets se situe ainsi après la phase d'hypertension maxima et de la bradycardie réflexe consécutive.

L'analyse des résultats montre que :

A la première période (cinquième minute), la pression artérielle est revenue à sa valeur initiale, sauf dans le cas de la méthoxyéphédrone, où elle demeure en hausse légère. Le rythme cardiaque ne présente à ce moment que des variations minimes (accélérations inférieures à 10 %). Le débit cardiaque augmente dans des proportions importantes comprises entre 20 et 30 % de sa valeur, ainsi : éphédrone 27 %, oxyéphédrone 26 %, méthoxyéphédrone 22 %.

Le travail cardiaque, en fonction des variations respectives du débit cardiaque et de la pression artérielle, se trouve en hausse de 30 % environ, sous l'influence des trois dérivés.

A la deuxième période (vingtième minute), la pression artérielle est toujours sensiblement identique à sa valeur initiale, le rythme cardiaque s'est accéléré quelque peu (accélération de 10 à 25 %). Le débit cardiaque augmente en moyenne d'environ 20 % sous l'influence de l'oxyéphédrone et de la méthoxyéphédrone, de 10 % sous l'influence de l'éphédrone.

Ainsi, nous avons pu remarquer que, lors des déterminations de la première période (cinquième minute), tandis que l'accélération du rythme cardiaque est très faible, nous sommes en présence d'une augmentation du débit cardiaque importante, comprise entre 20 et 30 %. Pendant la deuxième période, plus tardive (vingtième minute), tandis que l'accélération cardiaque est plus intense, l'augmentation du débit cardiaque est plus faible que dans la période précédente.

Il est alors possible de considérer l'augmentation du débit cardiaque apparue lors de la première période (à l'issue de la phase d'hypertension et de bradycardie réflexe) comme la manifestation d'une action stimulante cardiaque ; elle apporte le témoignage qu'indépendamment de leurs propriétés vasopressives, ces dérivés possèdent une influence directe sur la dynamique myocardique. Cette action stimulante cardiaque se manifeste avec une intensité assez semblable d'un dérivé à l'autre.

B) *Chien anesthésié au chloralose* (réflexes vagaux inhibés par l'atropine).

Les résultats relatifs à cette série d'expériences sont représentés dans le tableau XIII.

Les mesures du débit cardiaque apportant la valeur de référence ont été effectuées après l'administration d'une dose d'atropine de 0,2 mg par kg. Les autres déterminations du débit cardiaque se situant à la deuxième et à la dixième minute, suivant le moment de l'injection des sub-

TABLEAU XIII

Ephédrone et dérivés. - Débit cardiaque - travail cardiaque (sous Atropine)												
N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R	A.V.	C.P.	D	+ % Var.	T	% Var.
1	10 kg	Ephédrone	1		16,4	160	2,17	60	2718		6395	
				2	26	210	1,60	75	4437	+ 63	16554	+ 160
				10	20	200	1,93	67,5	3497	+ 28	10036	+ 56
2	8 kg	Ephédrone	1		18	132	3,18	77,5	2437		6295	
				2	28	184	2,26	95	4233	+ 72	16887	+ 168
				10	17,2	168	2,59	90	3474	+ 42	7476	+ 34,6
3	8 kg	Oxyéphédrone	1		17,4	168	2,94	40	1360		3396	
				2	23,2	220	2,48	55	2217	+ 63	7161	+ 111
				10	16,6	192	2,59	55	2123	+ 56	5057	+ 49
4	14 kg	Oxyéphédrone	1		15,6	160	2,80	67,5	2410		5393	
				2	22,6	228	2,56	105	4101	+ 70	13299	+ 146
				10	16	208	2,56	82,5	3222	+ 34	7397	+ 37
5	10 kg	Méthoxy-éphédrone	1		13	212	10,21	70	685		1276	
				2	22,4	228	9,73	75	771	+ 12,5	2478	+ 94
				10	13	222	10,09	75	750	+ 9	1398	+ 9
6	16 kg	Méthoxy-éphédrone	1		16	220	4,09	95	2317		5320	
				2	20	240	3,36	105	3120	+ 34	8954	+ 68
				10	17,6	240	3,84	112,5	2930	+ 26	7398	+ 38

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; A.V. = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.P. = consommation d'oxygène pulmonaire (cm³/mn) ; D = débit cardiaque (cm³/mn) ; T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn).

stances étudiées. Dans ce cas, la comparaison de leur activité s'effectue pour la première période (deuxième minute) pendant la phase d'hypertension qui ne connaît pas cette fois de bradycardie réflexe.

Les résultats s'analysent ainsi :

A la première période (deuxième minute) l'hypertension est voisine de 7 cm. Hg avec l'oxyéphédrone et la méthoxyéphédrone, mais plus élevée (10 cm Hg) avec l'éphédrone. Les variations du rythme cardiaque sont assez différentes selon les substances : l'accélération est importante avec l'éphédrone et l'oxyéphédrone (35 %) ; elle est beaucoup plus faible (7 %) avec la méthoxyéphédrone. A ce moment l'augmentation du débit cardiaque est considérable, atteignant 70 % dans le cas de l'éphédrone et de l'oxyéphédrone mais elle n'est que de 23 % dans le cas de la méthoxyéphédrone.

Pour la deuxième période (dixième minute) la pression artérielle est sensiblement revenue à sa valeur initiale dans le cas de l'oxyéphédrone et de la méthoxyéphédrone, elle demeure en hausse légère dans le cas de l'éphédrone. Le rythme cardiaque connaît une accélération moins importante que précédemment avec l'éphédrone (26 %) et l'oxyéphédrone (21 %), de même valeur pour la méthoxyéphédrone (7 %).

Le débit cardiaque augmente dans des proportions encore très importantes dans le cas de l'éphédrone (35 %), de l'oxyéphédrone (45 %) mais cependant inférieures à celles de la période précédente.

Au contraire, dans le cas de la méthoxyéphédrone, le pourcentage d'augmentation du débit demeure sensiblement le même (environ 20 %). Le travail cardiaque évolue en fonction des variations du débit cardiaque et de la pression artérielle ; il connaît par conséquent une forte élévation de sa valeur, particulièrement dans le cas de l'éphédrone.

Dans de telles conditions d'expérience, il apparaît une relation étroite entre les variations du débit cardiaque et les variations du rythme. Or, celles-ci manifestent des disparités très marquées d'une substance à l'autre ; l'éphédrone et l'oxyéphédrone, provoquant les plus importantes accélérations du rythme cardiaque, permettent d'observer en conséquence, les augmentations les plus importantes du débit cardiaque.

C) *Action de la méthoxyéphédrone chez le Chien sous narcose barbiturique* (pentobarbital).

Deux expériences ont été réalisées. La dose de pentobarbital nécessaire à l'anesthésie a été de 20 mg. par kg.

Les mesures du débit cardiaque, après injection de méthoxyéphédrone 1 mg. par kg.) ont été effectuées à la cinquième et à la vingtième minute.

Les résultats figurent au tableau XII.

Première période : (cinquième minute) : dans l'une des expériences, la pression artérielle est à ce moment revenue à sa valeur initiale, le rythme cardiaque est faiblement accéléré (14 %). Dans l'autre expérience, la pression artérielle qui avait initialement une valeur assez basse (conséquence vraisemblable de l'effet dépresseur de l'anesthésique) a connu une hausse marquée qui persiste encore à la cinquième minute : l'accélération du rythme est également importante (23 %). L'augmentation du débit cardiaque est très importante et sensiblement de même valeur dans les deux expériences : 54 % et 60 %. Le travail cardiaque se trouve, bien entendu, augmenté en raison des variations du débit cardiaque et de la pression artérielle.

Deuxième période (vingtième minute) ; les variations de la pression artérielle et du rythme cardiaque sont assez voisines de celles observées à la période précédente. Le débit cardiaque connaît une augmentation encore importante (45 % environ) dans les deux expériences.

, ,Ainsi, la méthoxyéphédrone a provoqué dans ces conditions, une augmentation très importante du débit cardiaque. La valeur de cette hausse apparaît supérieure à celle que nous avons observée lors de la narcose au chloralose : il est permis de supposer que le débit cardiaque ayant été primitivement abaissé fortement sous l'influence dépressive du barbituri que, l'action cardio-stimulante de la méthoxyéphédrone s'est encore manifestée avec encore plus de netteté.

II. — **Débit coronaire. - Saturation en oxygène du sang veineux coronaire Consommation d'oxygène myocardique**

Dans les conditions expérimentales précédemment décrites pour de telles déterminations, trois expériences ont été consacrées à chacun de ces dérivés.

Leurs résultats, que nous allons analyser maintenant, figurent aux tableaux XIV, XV, XVI et sont résumés au tableau XVII.

Si l'on considère tout d'abord les variations apportées par les trois dérivés dans les valeurs de la pression artérielle, du rythme cardiaque, de l'amplitude ventriculaire, on notera que les hausses tensionnelles les plus élevées sont provoquées par la méthoxyéphédrone et l'éphédrone. Cette dernière substance est, d'autre part, celle qui provoque les variations les plus importantes du rythme cardiaque et de l'amplitude des contractions ventriculaires ; son action est de plus particulièrement prolongée puisqu'elle est encore très sensible au-delà de la vingtième minute.

TABLEAU XIV

Ephédrone. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
1	9 kg				6,4	164	3,7	16,5		2,91	14,42	2,379	
		Ephédrone	1	1	7,4	188	5	26	+ 57				
				2	7,8	208	5,2	32	+ 93	3,40	13,93	4,457	+ 87
				3	7,2	200	5,2	33	+ 100				
				5	6,4	192	5	29	+ 75	3,16	14,17	4,109	+ 72
				10	7,2	188	5	30	+ 81				
				15	6,4	188	5	28	+ 70				
				20	6	180	5	26	+ 57	2,91	14,42	3,749	+ 57
				25	5,8	180	5	26	+ 57				
2	10 kg				5,4	88	2,1	13		2,19	14,96	1,945	
		Ephédrone	1	1	7,4	128	3,9	24	+ 69				
				2	7,4	128	3,9	26	+ 100	1,70	15,45	4,017	+ 106
				3	7,2	128	3,7	24	+ 69				
				5	7	116	3,5	23	+ 76	2,43	14,72	3,385	+ 74
				10	6,4	112	3,4	23	+ 76				
				15	5,8	104	3,4	20	+ 53				
				20	5,6	104	3,5	20	+ 53	2,19	14,96	2,992	+ 53
				25	5,4	100	3,2	18	+ 38				
3	10 kg				6,4	120	2,2	14		2,95	14,34	2,007	
		Ephédrone	1	1	7,6	176	2,5	18	+ 28				
				2	7,4	200	2,5	24	+ 71	2,21	15,08	3,619	+ 80
				3	7,4	200	2,5	21	+ 50				
				5	8,2	192	2,4	22	+ 57	2,95	14,34	2,868	+ 40
				10	10	200	2,4	28	+ 100				
				15	10	200	2,4	24	+ 71				
				20	9	192	2,4	24	+ 71	2,21	15,08	3,619	+ 80
				25	9,4	192	2,5	24	+ 71				

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

TABLEAU XV

OXY-ÉPHÉDRONE. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
4	11,5 kg	Oxyépédrone	1		8,6	180	3	34		3,43	14,74	5,011	
				1	10,6	220	4,3	64	+ 88				
				2	10	208	4,1	64	+ 88	3,67	14,50	9,280	+ 83
				3	10	208	4	62	+ 82				
				5	9,4	208	3,9	60	+ 76	3,55	14,62	8,772	+ 75
				10	10	208	3,8	55	+ 61				
				15	10,4	200	3,8	52	+ 52				
				20	10,2	200	3,7	50	+ 47	3,43	14,74	7,370	+ 47
				25	10,6	188	3,5	36	+ 5				
5	17 kg	Oxyépédrone	1		9,4	188	4,8	45		4,12	13,56	6,102	
				1	9	208	7,1	56	+ 24				
				2	8	216	6,4	74	+ 64	4,48	13,20	9,768	+ 60
				3	7,6	208	6,3	68	+ 51				
				5	7,6	208	6,2	64	+ 42	4,36	13,32	8,524	+ 40
				10	7,6	200	5,7	56	+ 24				
				15	7	200	5,7	52	+ 15				
				20	7	200	5,5	50	+ 11	4,12	13,56	6,780	+ 11
				25	7	196	5,5	46	0				
6	8,5 kg	Oxyépédrone	1		10	180	3	22		4,33	14,20	3,126	
				1	11	196	3,7	33	+ 50				
				2	9	204	3,5	42	+ 90	4,82	13,71	5,762	+ 84
				3	9	200	3,4	39	+ 77				
				5	9	184	3,3	35	+ 59	4,58	13,95	4,882	+ 56
				10	9	180	3,2	29	+ 31				
				15	8	172	3,1	27	+ 22				
				20	8	160	3,2	25	+ 13	4,09	14,44	3,610	+ 15
				25	8	148	3,1	24	+ 9				

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

A) *Débit coronaire.*

L'augmentation du débit coronaire, provoquée par les trois dérivés, est très importante, atteignant des pourcentages supérieurs à 80 %. C'est généralement à la deuxième minute que se situe la hausse maxima du débit ; à ce moment, les chiffres exprimant cette hausse, sont sensiblement de même grandeur pour les différents produits.

Les mesures effectuées à la cinquième minute, montrent une élévation toujours considérable du débit coronaire, mais laissent déjà apparaître certaines différences , l'effet le plus marqué appartenant à l'éphédrone. Ce phénomène est encore plus net à la vingtième minute, où l'augmentation du débit est encore de 55 % dans le cas de l'éphédrone, alors qu'elle est inférieure à 10 % dans les deux autres cas.

Nous retrouvons, ici, le caractère plus prolongé des effets de l'éphédrone.

Si l'on met en regard les valeurs de variations moyennes d'une part de la pression artérielle, du rythme cardiaque, de l'amplitude des contractions ventriculaires et, d'autre part, du débit coronaire, il ne paraît pas possible de dégager certains rapports plus particulièrement étroits entre les variations de l'un de ces facteus exclusivement, à l'exception des autres, et les variations du débit coronaire. C'est la conjonction de ces facteurs qui doit être considérée, comme nous l'avons observé avec les sympathomimétiques étudiés précédemment.

B) *Saturation en oxygène du sang veineux coronaire. - Différence artério-veineuse. - Consommation d'oxygène myocardique.*

Les mesures du taux d'oxygène du sang veineux coronaire, effectuées à la deuxième et à la cinquième minute après le moment de l'injection, montrent des variations différentes suivant la substance envisagée : élévation du taux d'oxygène, dans le cas de l'oxyéphédrone, diminution dans le cas de la méthoxyéphédrone, enfin, variations assez irrégulières dans le cas de l'éphédrone, avec, en particulier, diminution à la deuxième minute et augmentation à la cinquième minute.

Ajoutons immédiatement que ces variations sont malgré tout de faible amplitude.

A la vingtième minute, les valeurs de saturation en oxygène du sang veineux coronaire sont généralement très voisines de leurs valeurs initiales.

Les chiffres exprimant la différence artério-veineuse coronaire dépendent des réactions précédentes ; mais celles-ci sont faibles, en conséquence pour chaque période de déterminations et pour chaque dérivé, les pourcentages d'augmentation de la consommation d'oxygène myocardique

TABLEAU XVI

MÉTHOXY-ÉPHÉDRONE. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg kg	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
7	10 kg				4,4	176	3,6	25		4,68	13,83	3,45	
		Méthoxyéphédrone	1	1	6,4	216	5,3	42	+ 68				
				2	5,8	204	5	49	+ 96	3,95	14,56	7,13	+ 106
				3	5,4	200	4,7	44	+ 76				
				5	5,6	192	4,5	39	+ 56	4,44	14,07	5,48	+ 59
				10	7,6	184	4,3	34	+ 36				
				15	5,4	176	3,7	26	+ 4				
				20	5,2	172	3,7	26	+ 4	4,19	14,32	3,72	+ 7,7
				25	5,6	168	3,7	26	+ 4				
8	7,2 kg				7,2	176	3,8	15		2,45	15,19	2,27	
		Méthoxyéphédrone	1	1	9,8	216	4,5	18,5	+ 23				
				2	8	216	4,7	22	+ 46,6	1,47	16,17	3,55	+ 56
				3	7,2	212	4,5	21,5	+ 43,3				
				5	8,2	208	4,3	22	+ 46,6	1,71	15,93	3,50	+ 54
				10	10	200	4,2	20	+ 33,3				
				15	9,6	192	4,3	20,5	+ 36,6				
				20	10	188	4,2	20	+ 33,3	2,45	15,19	3,04	+ 33,3
				25	9	188	4,1	18,5	+ 23				
9	9 kg				6	140	3,2	13		2,93	14,40	1,872	
		Méthoxyéphédrone	1	1	9,4	184	4,7	21	+ 61				
				2	9,4	208	4,9	27	+ 107	2,67	14,65	3,955	+ 111
				3	6,2	208	4,6	29	+ 123				
				5	5,4	200	4,2	25	+ 92	2,67	14,65	5,062	+ 75
				10	6,4	188	3,3	21	+ 61				
				15	5,6	188	3,6	17	+ 30				
				20	6,4	164	3,7	16,5	+ 26	2,93	14,40	2,377	+ 26
				25	6,4	156	3,6	15	+ 15				

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

ne sont pas très éloignés de ceux présentés par le débit coronaire, qui etaient, nous l'avons vu, très importants.

Si l'on compare alors les chiffres d'augmentation de la consommation d'oxygène myocardique, relatifs à chaque dérivé, il n'apparaît pas pour les résultats afférents aux cinq premières minutes, de bien grandes différences. Au contraire, pour des résultats plus tardifs, en particulier, ceux de la vingtième minute, les effets prolongés de l'éphédrone se manifestent très nettement, déterminant alors une augmentation de la consommation d'oxygène voisine de 60 %, très supérieure par conséquent aux chiffres observés dans le cas des deux autres substances.

III. — **Efficience cardiaque**

Connaissant les variations du travail cardiaque et de la consommation d'oxygène myocardique sous l'influence de l'éphédrone et de ses deux dérivés, il a été possible d'apprécier les variations de l'efficience cardiaque.

Les résultats figurent au tableau XVIII.

Les déterminations relatives à la première période (cinquième minute) font apparaître une diminution de l'efficience cardiaque, cette diminution est importante et sensiblement de même ordre de grandeur (20 % environ) pour les trois dérivés.

Pour la deuxième période (vingtième minute) certaines disparités se font jour : l'éphédrone, en effet, voit sous son influence persister et même s'accuser la diminution de l'efficience cardiaque, tandis que l'oxyéphédrone entraîne peu de variations de l'efficience ; enfin, la méthoxyéphédrone détermine à cette période plus tardive une légère augmentation de l'efficience cardiaque.

Conclusion

Il s'agissait, dans la deuxième partie de ce chapitre consacré aux sympathomimétiques, d'étudier l'éphédrone ainsi que deux de ses dérivés, l'oxyéphédrone et la méthoxyéphédrone, et de voir si les éléments de la dynamique cardiaque déterminés dans ce travail, faisaient apparaître certaines différences d'action marquées en fonction de la formule chimique.

Nous avons observé :

1°) Une augmentation du débit cardiaque, toujours importante et de valeur assez voisine pour chacun de ces corps.

Elle apporte le témoignage d'une action stimulante cardiaque, s'ajoutant à l'action vasopressive des dérivés de cette série. Chez l'animal atro-

TABLEAU XVII

MOYENNE DES POURCENTAGES DE VARIATION						
Produits	Dose mg p.k.	t mn	D	T	D c	C.O.
Ephédrone	1	2			+ 88	+ 91
		5	+ 28	+ 30	+ 69	- 62
		10			+ 85	
		20	+ 11	+ 10	+ 60	+ 63
Oxyéphédrone	1	2			+ 80	+ 76
		5	+ 26	+ 30	+ 59	+ 57
		10			+ 38	
		20	+ 23	+ 22	+ 23	+ 24
Méthoxyéphédrone	1	2			+ 83	+ 91
		5	+ 22	+ 34	+ 51	+ 69
		10			+ 43	
		20	+ 21	+ 34	+ 21	+ 23

D = débit cardiaque. D c = débit coronaire.
T = travail cardiaque. C. O. = consommation d'oxyène cardiaque

TABLEAU XVIII

Ephédrone et dérivés. - Efficience cardiaque								
Produits	Dose mg k.g.	Temps mn	T g-m/ mn.	T éq. cal.	C.O. cm^3/ mn.	C.O. éq. cal.	E	% Var.
Ephédrone	1		4173	10,01	2,110	10,18	0,983	
		5	5388	12,93	3,454	16,66	0,776	— 21
		25	4540	10,90	3,453	16,65	0,654	— 33
Oxyéphédrone	1		4938	11,85	4,746	22,88	0,518	
		5	6239	14,97	7.392	35,66	0,419	— 19
		20	5956	14,29	5,920	28,56	0,500	— 4
Méthoxyéphédrone	1		2744	6,58	2,530	12,20	0,539	
		5	3631	8,71	4,214	20,33	0,428	— 21
		20	3597	8,63	3,047	14,70	0,586	+ 9

T = travail cardiaque (gramme-mètre/min et équivalent calorique).
C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn et équiv. calorique).
E = efficience cardiaque.

pine les hausses du débit cardiaque sont en rapport direct avec la tachycardie, apparue dans ces conditions et variable selon le dérivé envisagé.

D'autre part, la méthoxyéphédrone provoque chez le Chien sous narcose barbiturique (pentobarbital) une très importante augmentation de débit cardiaque, qui confirme l'activité stimulante cardiaque de cette substance.

2°) Une augmentation du débit coronaire, de valeur élevée et cela quel que soit le dérivé envisagé. L'étroite corrélation existant entre les variations du débit coronaire et celles de la consommation d'oxygène myocardique permet de tenir l'augmentation du flot coronaire pour une adaptation rigoureuse aux nécessités de la consommation d'oxygène.

3°) Des variations de l'efficience cardiaque, pouvant se résumer ainsi : dans une première phase les trois dérivés diminuent également l'efficience cardiaque, tandis que dans une période plus tardive, l'éphédrone diminue l'efficience, l'oxyéphédrone, l'influence peu et la méthoxyéphédrone augmente l'efficience cardiaque.

En conclusion de ce chapitre, nous soulignerons l'intérêt que présente la détermination de l'influence des sympathicomimétiques sur les éléments, tels que le débit cardiaque, le travail cardiaque, le débit coronaire, la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, en raison de l'utilisation de certaines de ces substances dans le traitement de l'hypotension et du collapsus circulatoire aigu.

Ainsi la connaissance des variations du débit cardiaque, dans la mesure où elles peuvent être le reflet d'une action inotrope sur le cœur, de la part d'une substance vasopressive, permettra de situer celle-ci. L. Goldberg et ses collaborateurs (36) proposent en effet de diviser les vasopresseurs en trois groupes :

-- les uns ont une puissante action inotrope sur le cœur et également une action périphérique, d'ailleurs variable de l'un à l'autre (tels sont l'adrénaline et la nor-adrénaline) ;

- - d'autres ont une action strictement périphérique : augmentation de la résistance sans augmentation parallèle de la force de contraction (néosynephrine, méthoxamine par exemple) ;

- le troisième groupe a une action mixte, mais moins puissante que celle présentée par le premier groupe (éphédrine méthédrine par exemple).

On peut alors admettre avec G. Vourc'h (108) que si l'hypotension et le collapsus circulatoire sont dus exclusivement à une vasodilatation périphérique, les drogues du second groupe trouvent une application. Mais si le collapsus est dû en tout ou en partie à une défaillance cardiaque, il convient de s'adresser aux produits du premier groupe ou, à leur défaut, à ceux du troisième.

D'autre part, la mise en évidence des variations du débit coronaire

sous l'influence d'une substance vasopressive est à même de rendre compte de la façon dont réagit la circulation propre du cœur soumis à un travail supplémentaire, de montrer dans quelle mesure les besoins accrus du myocarde ont été satisfaits.

En bref, la connaissance de ces données permettra de mieux apprécier l'action favorable d'une telle substance et d'en choisir la plus judicieuse utilisation.

CHAPITRE III

ADRENOLYTIQUES

Ce chapitre se propose d'étudier l'influence de quelques substances appartenant au groupe des adrénolytiques.

Cette étude a des objectifs extrêmement limités puisqu'il s'agira seulement :

1) d'apprécier et de comparer l'action de deux dérivés de la phénothiazine : la clorpromazine (chlorhydrate de chloro-3 (diméthyl-amino-3'propyl) — 10 phénothiazine) et l'acépromazine (maléate de l'éthylone-3 (diméthylamino-3'-propyl) — 10 phénothiazine), sur le débit et le travail cardiaques d'une part, le débit coronaire, la saturation en oxygène du sang veineux coronaire et la consommation d'oxygène myocardique d'autre part ;

2) d'apporter quelques données relatives à l'influence de l'Illidar (6-allyl - 6,7-dihydro, 5H-dibenz (c-e) - azépine) sur le débit coronaire, la saturation en oxygène du sang veineux coronaire et la consommation d'oxygène cardiaque.

CLORPROMAZINE ET ACEPROMAZINE

Dans l'étude qu'ils ont consacrée à la clorpromazine en 1953, Courvoisier et collaborateurs (12) signalent en ce qui concerne l'influence de ce produit sur la circulation coronaire, un accroissement intense du débit coronaire, ces résultats étant obtenus sur la préparation de cœur isolé et perfusé de Lapin.

Witzleb et Budde (110) observent chez le Chien anesthésié pour des doses de chlorpromazine comprises entre 0,5 et 2 mg par kg, une augmentation du débit coronaire de l'ordre de 20 à 30 % et une élévation importante de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire.

L'essentiel de l'action cardiovasculaire de l'acépromazine se trouve exposé dans les publications de J. Mercier, Schmitt et coll. (1957) (96).

Nous envisagerons simultanément l'influence de la clorpromazine et de l'acépromazine.

I. — Débit et travail cardiaques

Trois expériences ont été réalisées avec chacune des substances administrées à la dose de 1 mg par kg, par voie intraveineuse. Les déterminations ont été effectuées à la cinquième minute et à la vingtième minute après l'injection.

Les résultats figurent aux tableaux XIX et XXII. Ils peuvent s'analyser ainsi :

Clorpromazine.

a) Première période : la baisse de la pression artérielle, à ce moment, se situe entre 3 et 6 cm Hg, le rythme cardiaque est accéléré dans des proportions assez inégales d'une expérience à l'autre (12 %, 26 %, 70 %). Le débit cardiaque subit alors une diminution (voisine de 10 %) lors de deux essais ; il est légèrement augmenté lors du troisième essai ;

b) Deuxième période : la pression artérielle est toujours abaissée par rapport à sa valeur initiale, tandis que l'accélération du rythme cardiaque est semblable ou un peu inférieure à celle observée à la période précédente. La diminution du débit cardiaque apparaît dans les trois essais ; elle s'est accusée, les pourcentages étant respectivement de 6 %, 10 % et 34 %.

Les variations moyennes du débit cardiaque sont représentées par une diminution de 4 % pour la première période et de 17 % pour la deuxième période.

Quant aux variations du travail qui se déduisent de celles du débit cardiaque et de la pression artérielle, elles se résument à une diminution moyenne de 33 % et de 45 % pour les deux périodes de détermination.

Acépromazine.

L'analyse des résultats peut se calquer sur l'analyse précédente :

a) Première période : la baisse de la pression artérielle enregistrée à ce moment se situe entre 5 et 6 cm Hg. L'accélération du rythme cardiaque est assez variable d'une expérience à l'autre, atteignant des proportions de 27 % - 76 % dans deux essais, pour être minime dans un troisième essai. Les variations du débit cardiaque correspondant à cette période sont assez irrégulières, représentées soit par une augmentation (15 %), soit par une diminution (12 %) ; aucune variation sensible n'apparaissant dans un dernier cas ;

b) Deuxième période : la pression artérielle enregistre une baisse plus marquée qu'à la période précédente, alors que l'accélération du rythme demeure semblable ou faiblit quelque peu. A ce moment, le débit cardiaque se trouve en augmentation (13 %) dans un essai, tandis que dans les deux autres cas il connaît une baisse particulièrement accusée : 26 %, 46 %.

Les variations moyennes du débit cardiaque sont ainsi pratiquement

TABLEAU XIX

CLORPROMAZINE ET ACÉPROMAZINE. - Débit cardiaque - travail cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R	A.V.	C.P.	D	% Var.	T	% Var.
1	12 kg	Clorpromazine	1		19,6	180	3,98	63,75	1601		4502	
				2-5	15,8	228	4,31	75	1740	+ 8,6	3944	— 12,4
				20	14	224	4,76	71,25	1497	— 6,5	3007	— 33
2	8 kg	Clorpromazine	1		11,8	100	4,84	39,3	811		1373	
				2-5	8	112	5,13	37.5	736	— 9,2	844	— 38
				20	6	116	5,27	37,5	710	— 12	611	— 55
3	6,3 kg	Clorpromazine	1		15,4	108	5,5	60	1090		2409	
				2-5	9	172	5,74	56,25	970	— 11	1252	— 48
				20	12	154	5,74	41.25	718	— 34	1236	— 48,6
4	13,5 kg	Acépromazine	1		16	140	3,97	52,5	1322		3035	
				2-5	11	180	4,44	67,5	1520	+ 15	2398	— 21
				20	11	180	4,26	63,7	1496	+ 13	2360	— 22
5	10 kg	Acépromazine	1		18	120	5,22	75	1436		3809	
				2-5	14,4	212	5,36	67,5	1250	— 12	2582	— 32
				20	14,4	160	5,27	45	850	— 46	1399	— 63
6	6,7 kg	Acépromazine	1		17	140	4,62	41,25	893		2178	
				2-5	12,8	146	4,66	31,25	885	0	1625	— 25
				20	9	132	5,12	33,75	658	— 26	849	— 61

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; A.V. = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.P. = consommation d'oxygène pulmonaire (cm^3/mn) ; D = débit cardiaque (cm^3, mn) ; T = travail cardiaque (gramme-mètre mn).

nulles à la première période et s'expriment par une diminution de 19 % à la deuxième période.

Le travail cardiaque, en fonction des variations du débit cardiaque et de la pression artérielle, connaît un abaissement marqué de sa valeur, en moyenne 26 % pour la première période et 48 % pour la deuxième.

En résumé, pour l'une ou l'autre de ces substances, il apparaît que les variations du débit cardiaque pendant la première période de déterminations (cinquième minute) sont assez faibles et irrégulières (tantôt en diminution, tantôt en augmentation). Bien qu'il ne soit pas possible d'établir un rapport entre les variations du rythme cardiaque et celles du débit cardiaque, il faut cependant remarquer que les abaissements du débit les plus importants correspondent aux tachycardies les plus intenses. Le débit cardiaque connaît un fléchissement généralement plus marqué dans une période plus tardive (vingtième minute) où la pression artérielle s'est encore quelque peu abaissée et où le rythme cardiaque se trouve moins accéléré.

Quoi qu'il en soit, dans les conditions expérimentales où nous sommes placés, il semble que la clorpromazine et l'acépromazine influencent de façon assez semblable le débit et le travail cardiaques.

II. — **Débit coronaire. - Saturation en oxygène du sang veineux coronaire**

Consommation d'oxygène myocardique

Chacune des substances a été administrée selon deux doses : 0,5 mg et 1 mg par kg. Les résultats obtenus au cours des diverses expériences figurent aux tableaux XX, XXI et XXII.

Clorpromazine.

Dose de 0,5 mg par kg : trois expériences ont été réalisées. Dans deux expériences nous avons observé une diminution du débit (inférieure à 20 %), dans la troisième une augmentation du débit coronaire. Cependant, la pression artérielle connaissait dans les différents essais une baisse (ne dépassant pas 3 cm Hg) et le rythme cardiaque était soit ralenti, soit accéléré dans de faibles proportions.

La teneur en oxygène du sang veineux coronaire présentait une baisse légère. Les variations de la consommation d'oxygène cardiaque étaient étroitement parallèles à celles du débit coronaire.

Dose de 1 mg par kg : deux expériences ont été réalisées ; elles ont montré une augmentation du débit coronaire assez marquée (supérieure à 30 % dans certaines déterminations) ; la teneur en oxygène du sang veineux coronaire ne présente que de minimes variations. Les variations de la consommation d'oxygène cardiaque sont, comme dans le cas précé-

TABLEAU XX

CLORPROMAZINE. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
1	9,5 kg	Clorpromazine	0,5		6,4	160		17		1,71	16,19	2,75	
				1	5	160		18,5	+ 8,8				
				2	5	180		22	+ 29,4	0.986	16,92	3,72	+ 35
				3	4,4	176		21	+ 23,5				
				5	4	176		18	+ 5,8				
				10	4	176		18	+ 5,8				
2	8,7 kg	Clorpromazine	0,5		4,8	116	3,1	10		2,20	15,82	1,582	
				1	4	116	2,9	9	— 10				
				2	3,6	128	3,4	10	0	2,18	15,84	1,584	0
				3	3,6	128	3,4	10	0				
				5	3,2	116	3,4	10	0	2,10	15,92	1,592	0
				10	2,8	120	3,3	9,5	— 5				
3	14 kg	Clorpromazine	0,5		8,4	156	2	22		2,94	14,21	3,126	
				1	8,6	156	2,2	22	0				
				2	7,2	144	2,2	22	0	2,45	14,70	3,234	+ 3,5
				3	7	144	2,2	20	— 10				
				5	6,4	140	1,9	20	— 10				
				10	5,4	140	1,8	18	— 18	2,45	14,70	2,646	— 15,3
4	11,5 kg	Clorpromazine	1		11,4	140	3,1	30		4,89	12,98	3,894	
				1	9,4	152	3,4	36	+ 20				
				2	11,4	140	3,2	39	+ 30	4,89	12,98	5,062	+ 30
				3	10,6	140	3,3	34	+ 13,3				
				5	10	140	3,3	31	+ 3,3	4,89	12,98	4,250	+ 9
				10	9,4	140	3,3	30	0				
5	14 kg	Clorpromazine	1		4	156	1,4	16		2,25	14,70	2,646	
				1	4	156	1,4	17	+ 6				
				2	4	160	1,4	18	+ 12	1,71	15,24	2,743	+ 3,5
				3	4	160	1,4	19	+ 18				
				5	4,4	156	1,4	20	+ 25	1,71	15,24	3,048	+ 13
				10	4,4	156	1,1	23	+ 43				
				15	4,4	160	1,1	19	+ 18	1,71	15,24	2,893	+ 8,5

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

TABLEAU XXI

ACÉPROMAZINE. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
6	9,5 kg	Acépromazine	0,5		9,4	200	4	34		7,30	11,26	3,71	
				1	7	208	4,2	35	+ 6				
				2	8	224	5,3	56	+ 69	6,34	12,22	6,83	+ 84
				3	8	212	4,7	45	+ 36				
				5	7,4	200	4,9	40	+ 21	5,85	12,71	5,08	+ 37
				10	7,4	200	4,4	34	+ 3				
7	7 kg				5,2	136	3,1	10		2,16	15,86	1,60	
		Acépromazine	0,5	1	3,6	136	3,3	9	— 10				
				2	3	140	3,1	9	— 10				
				3	2,4	140	3	7,5	— 25	1,53	16,49	1,484	— 11,5
				5	2,6	136	2,9	7	— 30				
				10	2,2	136	2,7	7	— 30				
8	8 kg				3,4	140	3,2	11		1,84	15,75	1,732	
		Acépromazine	0,5	1	3	152	3,3	10,5	— 4,5				
				2	2,8	148	3,3	12	+ 9				
				3	2,8	148	3,3	12	+ 9	1,64	15,95	1,592	— 8,2
				5	2,8	148	3,3	11	0				
				10	2,6	148	3,3	10	— 9				
9	8 kg				6,4	148	2,5	14,5		2,44	15,44	2,316	
		Acépromazine	1	1	4,8	168	3,2	16,5	+ 13				
				2	4,4	180	3	21	+ 44				
				3	3,8	180	3	22	+ 51	1,95	15,94	3,50	+ 51
				5	3	172	2,8	21	+ 44				
				10	5	160	2,8	16	+ 10				
10	8 kg				4	144	2,8	15		2,38	15,48	2,32	
		Acépromazine	1	1	4	108	2,7	14	— 6,6				
				2	4	108	2,7	14	— 6,6				
				3	4	120	2,7	15	0	1,62	16,26	2,44	+ 5
				5	3,6	120	2,7	14,5	— 3,3				
				10	3	140	2,7	15	0				
11	8 kg				6,6	124	3,8	14		3,16	15,06	2,10	
		Acépromazine	1	1	5	124	3,8	12	— 14,3				
				2	5,2	120	3,7	12	— 14,3				
				3	5,6	120	3,7	12	— 14,3	2,68	15,54	1,86	— 11
				5	5	112	3,7	11	— 21,4				

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

dent, parallèles à celles du débit coronaire. Lors de ces essais, la pression artérielle et le rythme cardiaque n'ont montré que des variations très faibles.

Acépromazine.

Dose de 0,5 *mg. par kg. :* trois expériences ont été réalisées, donnant des résultats variables, à savoir soit une augmentation, soit une diminution marquée du débit coronaire et dans le troisième cas de très faibles variations de débit. La teneur en oxygène du sang veineux coronaire est généralement peu diminuée. Les variations de la consommations d'oxygène cardiaque sont, là encore, parallèles aux variations du débit coronaire. Lors de ces trois essais, la pression artérielle enregistre une baisse ne dépassant pas 3 cm. Hg environ. Le rythme cardiaque est peu affecté, sinon légèrement accéléré.

Dose de 1 *mg. par kg. :* trois expériences ont été réalisées, au cours desquelles nous avons observé deux fois une diminution du débit coronaire et une fois une augmentation. Les phénomènes intéressan la teneur en oxygène du sang veineux coronaire et la consommation d'oxygène cardiaque sont semblables à ceux observés avec la dose de 0,5 mg. La pression artérielle au cours des essais enregistré une baissé variable selon les cas, ne dépassant pas 3 cm. Hg. Le rythme cardiaque est irrégulièrement affecté, soit ralenti, soit accéléré ; il est à remarquer que l'on observe simultanément la diminution ou l'augmentation du débit coronaire.

En résumé, nous avons observé des variations inégales et irrégulières du débit coronaire, tantôt dans le sens d'une augmentation, tantôt dans le sens d'une diminution, sous l'influence de la clorpromazine et de l'acépromazine, pour les doses de 0,5 mg et 1 mg par kg. La teneur en oxygène du sang veineux coronaire est soit peu affectée, soit légèrement diminuée. Les variations de la consommation d'oxygène sont étroitement parallèles aux variations du débit coronaire.

Enfin, si la pression artérielle connaît régulièrement un abaissement de sa valeur dans les différentes expériences, le rythme connaît des variations irrégulières d'une expérience à l'autre ; et il est possible d'établir une corrélation entre les variations du rythme cardiaque et les variations du débit coronaire sous l'influence de la clorpormazine et de l'acépromazine.

III. — **Efficience cardiaque**

Les variations de l'efficience cardiaque sous l'influence de la clorpromazine et de l'acépromazine ont été déterminées pour la période correspondant aux cinq premières minutes suivant l'injection de la dose de 1 mg. par kg.

TABLEAU XXII

MOYENNE DES POURCENTAGES DE VARIATION						
Produit	Dose mg p.k.	t mn	D	T	D c	C.O.
Clorpormazine	1	2-5 20	— 4 — 17	— 32,8 — 45	+ 17,5	+ 13,8
Acépromazine	1	2,5 20	+ 1 — 19	— 26 — 48	+ 12,2	+ 15

D = débit cardiaque. D c = débit coronaire.
T = travail cardiaque. C. O. = consommation d'oxygène cardiaque.

EFFICIENCE CARDIAQUE

Produits	Dose mg p.k.	t mn	T g-m/ mn.	T éq. cal.	C.O. cm^3/ mn.	C.O. éq. cal.	E	% Var.
Clorpromazine	1	2-5	2761 2013	6,62 4,83	3,270 3,775	15,77 18,21	0,420 0,265	 — 37
Acépromazine	1	2-5	3007 2202	7,21 5,28	2,245 2,600	10,83 12,54	0,665 0,421	 — 36,5

T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn et équivalent calorique).
C. O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn et équivalent calorique)
E = efficience cardiaque.

Les résultats précédents nous ont montré que le travail cardiaque était nettement diminué (en raison de la baisse de la pression artérielle et malgré de faibles variations du débit cardiaque), alors que la consommation d'oxygène myocardique se trouvait augmentée, ce qui laissait prévoir une diminution de l'efficience. Les calculs figurant au tableau XXII nous précisent en effet que l'efficience cardiaque est diminuée également de 37 % sous l'influence de chacune des deux substances.

ILIDAR

Les propriété adrénolytiques de l'Ilidar ont été signalées en 1951 par Randall et Smith (92). L'étude pharmacodynamique de ce produit a été poursuivie en France par J. Mercier et ses collaborateurs (85), qui ont précisé son action cardiovasculaire.

Dans les conditions expérimentales de notre travail, deux expériences ont été consacrées à l'action de l'Ilidar sur la circulation coronaire. Deux dose ont été essayées : 0,5 mg. et 1 mg. par kg., par voie intraveineuse. Le résultats sont contenus dans le tableau XX III. En voici l'analyse :

Expérience I. — *dose de 0,5 mg. par kg.*

L'administration de cette dose a été répétée au cours du même essai. Après la première injection, on observe pendant les deux premières minutes, un abaissement marqué de la pression artérielle (5 cm. Hg.), le rythme cardiaque demeure inchangé, l'amplitude ventriculaire augmente ; pendant ce temps, le débit s'amplifie dans des proportions voisines de 20 %. A partir de la troisième minute, les phénomènes suivants apparaissent : la pression artérielle accentue son fléchissement (6 mg. Hg.), l'amplitude ventriculaire montre peu de variation, le rythme cardiaque se ralentit, l'importance de ce ralentissement est de 25 % à la cinquième minute, 50 % à la dixième, et à la vingtième minute, 45 % encore à la trente-cinquième minute. Cependant, le débit coronaire enregistre une importante diminution ; en effet, celle-ci atteint 40 % à la cinquième minute, 50 % à la dixième et à la vingtième minute, 40 % à la trente-cinquième minute.

Après la deuxième injection, les phénomènes sont quelque peu différents. Pendant les deux premières minutes, la pression s'abaisse encore de 2 cm. Hg., l'amplitude ventriculaire augmente légèrement, le rythme cardiaque varie peu, tandis que le débit coronaire enregistre une hausse légère (10 %). A partir de la troisième minute, le rythme cardiaque s'accélère (au contraire de ce qui se passait après la première injection), cette accélération étant de 10 % à la cinquième minute, 50 % à la dixième minute, 30 % encore à la vingtième minute. Le débit coronaire enregistre alors une hausse marquée : 25 % à la cinquième minute, 70 % à la dixième minute, 17 % à la vingtième minute.

La teneur en oxygène du sang veineux coronaire a été déterminée à la deuxième et à la septième minute après la première injection ; elle présente une très légère diminution (inférieure à 0,5 volume) par rapport à sa valeur initiale. La différence artério-veineuse est ainsi assez peu affectée. Les variations de la consommation d'oxygène myocardique sont parallèles à celles du débit coronaire : légère augmentation (5 %) à la deuxième minute, très importante diminution (50 %) à la septième minute.

Expérience 2. — *dose de 1 mg. par kg.* :

L'administration de cette dose a été répétée au cours de cet essai. L'analyse des résultats relatifs à cette expérience, retracerait leur allure analogue à celle des résultats de l'expérience précédente, avec seulement quelques différences dans le degré d'amplitude des variations enregistrées.

La détermination de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire, à la troisième minute après la première injection, fait apparaître une diminution de 1 volume par rapport à la valeur initiale, ceelle-ci se retrouve cependant à la vingt-cinquième minute. A la troisième minute suivant la deuxième injection, la baisse de la teneur en oxygène atteint 1,5 volume. La différence artério-veineuse est de ce fait augmentée. Les pourcentages

TABLEAU XXIII

ILIDAR. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
1	16 kg				12	192	4,8	47		1.715	15,95	7,49	
		Ilidar	0,5	1	8	192	5,2	56	+ 19				
				2	7	200	5,5	49	+ 4	1.605	16,06	7,86	+ 5
				3	6,6	132	4,3	33	— 29				
				5	7	140	4,3	28	— 40				
				7	6,4	106	4,1	23	— 50	1,47	16,19	3,72	— 50,3
				10	6	96	3,9	21	— 55				
				15	6,4	104	4	23	— 50				
				20	7	104	4,2	25	— 46				
				25	7	104	4.5	28	— 40				
				35	6,2	108	4.5	27	— 42				
		Ilidar	0,5	1	4,6	96	4,8	30	+ 11				
				2	4,6	108	5,2	30	+ 11				
				3	4,2	112	5,3	32,5	+ 20				
				5	4	112	5,5	34	+ 25				
				7	3,8	128	5,5	38	+ 33				
				10	3,8	152	5,7	47	+ 74				
				15	4,2	144	5,1	32	+ 17				
				20	3,6	132	5	32	+ 17				
2	14 5 kg				5,6	112	3,2	16		3,43	15,04	2,406	
		Ilidar	1	1	3,6	58	3,2	10	— 37				
				3	4,4	80	3,2	11	— 31	2,45	16,02	1,702	— 26,7
				5	4,8	92	3,1	11	— 31				
				7	4,6	90	3	12,5	— 21				
				10	4,6	92	3	12	— 25				
				15	4,6	104	3,3	14	— 12,5				
				20	4,11	104	3,5	15	— 6				
				25	3,8	102	3,7	16	0	3,18	15,29	2,45	0
		Ilidar	1	1	3,2	80	3,3	12,5	— 21				
				3	3,4	172	4,5	26	+ 62	1,74	16,73	4,35	+ 79
				5	3,2	168	3,5	31	+ 93				
				7	3,2	160	3,4	29	+ 80				
				10	3	148	3,5	26	+ 62				

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

de variations de la consommation d'oxygène myocardique qui s'écartent alors quelque peu de ceux du débit coronaire, sont de — 26% après la première injection, de + 79 % après la deuxième.

Il convient tout d'abord de constater dans l'une et l'autre expérience, que la première injection d'Ilidar amène un ralentissement, tandis que la deuxième entraîne une accélération du rythme cardiaque.

Deux phénomènes sont à remarquer :

Lorsque la pression est également abaissée, d'une part, le rythme cardiaque ne variant pas, on observe que l'augmentation du débit coronaire est contemporaine d'une élévation de l'amplitude des contractions ventriculaires ; d'autre part, l'amplitude ventriculaire ne variant pas, on observe que les variations du débit coronaire sont souvent en étroite corrélation avec les variations du rythme cardiaque. Tout particulièrement, l'importante accélération du rythme (supérieur à 50 %) consécutive à la deuxième injection d'Ilidar doit être rapprochée de l'augmentation du débit coronaire apparaissant alors.

Enfin, dans les quelques cas où nous avons déterminé la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, celle-ci est abaissée après injection d'Ilidar. La différence artério-veineuse se trouvait malgré tout assez peu affectée et les pourcentages de variations de la consommation d'oxygène myocardique étaient très voisins de ceux relatifs au débit coronaire.

Il nous paraît possible de conclure que dans les conditions expérimentales où nous sommes placés, les variations du débit coronaire enregistrées sous l'influence de l'Ilidar, représentent une réponse aux manifestations de l'activité cardiaque.

Si l'on rapproche les effets exercés par les dérivés de la phénothiazine (clorpromazine et acépromazine) et par l'Ilidar, au niveau de la circulation coronaire, quelques remarques communes peuvent être dégagées :

Les variations du débit coronaire, assez irrégulières et inégales, semblent en rapport étroit avec celles présentées par la pression artérielle et le rythme cardiaque ; ainsi les plus importantes augmentations du débit coronaire sont généralement contemporaines d'une tachycardie notable.

La teneur en oxygène du sang veineux coronaire est soit inchangée, soit légèrement abaissée. Les variations de la consommation d'oxygène myocardique sont dans la plupart des cas sensiblement parallèles à celles du débit coronaire.

Ainsi les substances du groupe des adrénolytiques que nous avons étudiées (clopromazine, acépromazine aussi bien qu'Ilidar) ne paraissent pas avoir exercé une influence directe sur la vasomotricité coronarienne. Les variations du débit coronaire observées semblent avoir correspondu aux nécessités du métabolisme myocardique.

CHAPITRE IV

GLUCOSIDES DIGITALIQUES — SPARTEINE

Ce n'est pas fortuitement que ces substances de structure chimique et d'actions physiologiques différentes sont étudiées simultanément.

Il est en effet intéressant d'établir si la spartéine, à laquelle certaines de ses actions cardiaques ont valut le qualificatif de "cardiotonique", se comporte réellement comme les glucosides digitaliques au point de vue dynamique et énergétique (82, 83).

GLUCOSIDES DIGITALIQUES

Afin de parvenir à déterminer le mode d'action des glucosides digitaliques, les pharmacologues, les cardiologues se sont efforcés de préciser leur influence sur le debit cardiaque, sur la circulation coronaire et, plus recemment, sur la consommation d'oxygène myocardique et l'efficience cardiaque.

En ce qui concerne l'action sur le débit cardiaque, parmi les premiers travaux expérimentaux, figure notamment celui de Dock et Tainter (19) en 1929, qui observent chez le Chien anesthésié une nette diminution du debit cardiaque apres administration de teinture de digitale. Dans son rapport consacré aux digitaliques, publié en 1951, Loubatières (71) réserve un chapitre ou l'action de ces substances sur le débit cardiaque est exposé en détail. Cependant nous citerons plus particulièrement deux publications sur lesquelles nous aurons, d'ailleurs, l'occasion de revenir à plusieurs reprises ; l'une de Page, Foltz et leurs collaborateurs (88), expérimentant sur le Chien anesthésié ; l'autre de Bing et ses collaborateurs (7) en clinique humaine.

Ces deux groupes d'auteurs observent sous l'influence de l'ouabaïne une diminution importante du débit cardiaque, représentant l'action aiguë de ce glucoside sur un organisme normal.

L'influence sur la circulation coronaire a été déterminée selon des procédés expérimentaux variés :

soit des préparations d'organes isolés : Ginsberg et Stoland (34) étudiant les effets de la teinture de digitale, de la strophantine, du scillarène sur la préparation cœur-poumon du Chien, arrivent à la conclusion que le phénomène le plus constant est une diminution du débit coronaire

pendant une première période, après quoi celui-ci augmente. Bodo et ses collaborateurs (8) observent également sur la préparation cœur-poumon, avec la strophantine, une augmentation du débit coronaire, tandis que la pression artérielle demeure inchangée ;

soit des préparations de cœur "in situ". Dearing (15) expérimentant sur le Chien non anesthésié, observe pour des doses correspondant aux doses thérapeutiques des digitaliques, peu de modifications du débit coronaire et pour des doses subtoxiques une diminution du débit qui ne serait pas en rapport avec les variations du rythme et de la pression artérielle. Essex (26) étudiant chez le Chien non anesthésié les effets des digilanides A, B, C et de la strophantine sur la pression sanguine et le flot coronaire, concluent que les doses subtoxiques n'affectent aucun de ces deux éléments. Gilbert et Fenn (35) étudiant sur le Chien anesthésié l'action des différentes préparations digitaliques, de la digoxine, de l'ouabaïne, observent une diminution du débit coronaire, conséquence d'une vasoconstriction coronaire.

Sherrod (99) administrant au Chien anesthesié des doses fractionnées constantes d'ouabaïne à intervalles réguliers très rapprochés, remarque alors que ce glucoside provoque pendant une première période une diminution du débit coronaire (qui serait peut-être la conséquence d'une action vagale), puis, ensuite, à partir d'une certaine dose totale, une augmentation du débit coronaire (qui serait la conséquence d'une vasodilatation coronaire, en l'absence d'un accroissement simultané du débit cardiaque). Dorner (20) met en évidence une relation entre la toxicité de la strophantine et l'irrigation coronaire ; il observe en effet une diminution de la dose léthale de trophantine (méthode de la perfusion I.V. chez le Chien) en administrant simultanément une substance coronarodilatatrice.

Nous citerons enfin l'opinion de Wegria (109) qui peut se resumer ainsi : « il semble que chez le Chien non anesthésié des doses thérapeutiques de digitaline ou de substances digitaliques influencent peu le débit coronaire ; des doses élevées peuvent diminuer celui-ci. Quant aux résultats apportés par des expériences aiguës, mettant en œuvre des procédés opératoires complexes chez le Chien anesthésié, ils sont contradictoires comme les résultats apportés par la préparation cœur-poumon ».

Cependant, peut-être en raison de son action plus immédiate et de durée plus brève, l'ouabaïne a fait l'objet d'études plus poussées analysant sous l'influence de ce glucoside les variations non seulement du débit coronaire, mais encore de la saturation en oxygène du sang coronaire et ainsi la consommation d'oxygène myocardique.

Lochner et Mercker (70) n'ont pas remarqué sous l'influence de l'ouabaïne de nettes variations de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire.

Page, Foltz et leurs collaborateurs (88), expérimentant sur le Chien anesthésié l'action de doses subtoxiques d'ouabaïne, observent une diminution du débit coronaire, accompagnée d'une hausse de la pression artérielle

(donc une augmentation de la résistance coronaire) et de bradycardie. Conjointement à cette diminution du débit coronaire, la différence artério-veineuse en oxygène s'accroît, aboutissant au maintien constant de la consommation d'oxygène myocardique. Ces faits permettent aux auteurs d'envisager la baisse du flot coronaire, comme la conséquence non seulement de la bradycardie, mais aussi d'une vasoconstriction coronaire. Bing et ses collaborateurs (7), chez l'Homme, n'observent pratiquement pas de variations du débit coronaire et de la différence artério-veineuse, donc de la consommation d'oxygène myocardique, après administration d'ouabaïne. En ce qui concerne l'efficience cardiaque, si l'on reprend les données fournies par les deux publications précédentes, on prévoit la conclusion de Page (88) expérimentant sur le Chien anesthésié : la consommation d'oxygène myocardique demeure constante, tandis que le travail cardiaque diminue ; il s'ensuit une diminution de l'efficience cardiaque ; et une conclusion analogue de la part de Bing (7) dans la publication que nous avons déjà souvent citée.

Cet auteur et ses collaborateurs, utilisant les méthodes modernes d'exploration cardiovasculaire chez l'Homme, apportent une démonstration saisissante du mode d'action de l'ouabaïne. Sur le cœur normal, l'ouabaïne détermine une importante diminution du débit cardiaque, entraînant malgré l'hypertension une baisse de la valeur du travail cardiaque. Pendant ce temps, la consommation d'oxygène myocardique est demeurée constante : l'efficience cardiaque est donc diminuée. Au contraire, sur le cœur en état d'insuffisance, l'ouabaïne détermine une augmentation du débit cardiaque, entraînant une élévation du travail cardiaque ; or la consommation d'oxygène myocardique ne varie pas ; ce qui entraîne un accroissement de l'efficience cardiaque.

Nous allons maintenant exposer les résultats que nous avons obtenus lors de l'étude des glucosides digitaliques.
Les substances étudiées : digitaline, digoxine, adonidoside et ouabaïne ont été administrées selon deux séries de doses :

1°) les doses dites faibles ont été calculées comme devant correspondre aux doses thérapeutiques : ainsi en mg par kg :
digitaline : 0,02 ; digoxine : 0,02 ; adonidoside ; 0,05 ; et ouabaïne : 0,005 ;
2°) les doses dites fortes correspondent à des doses relativement voisines des doses subtoxiques : ainsi en mg par kg :
digitaline : 0,3 ; digoxine : 0,2 ; adonidoside : 0,2 ; et ouabaïne : 0,04.

I. — Débit et travail cardiaques

L'examen des tableaux XXIV, XXV, XXVIII et XXIX montre pour les doses faibles des quatre glucosides étudiés, et lors des différentes périodes d'observation, des variations peu importantes du débit et du travail cardiaques. Remarquons cependant que les variations, certes fai-

TABLEAU XXIV

GLUCOSIDES DIGITALIQUES. - Débit cardiaque et travail cardiaque

N°	p	Produit	p.k. Dose mg	t	P.A.	R	A.V.	C.P.	D	% Var.	T	% Var.
1	10 kg	Digitaline	0,02		15,4	148	3,05	55	1793		3960	
				2	15,4	132	3,17	55	1728	— 4	3818	— 4
				15	15,4	132	3,29	55	1660	— 7	3668	— 7
				25	15,4	132	3,17	55	1728	— 4	3818	— 4
2	7 kg	Digitaline	0,02		15,2	148	2,92	48	1645		3585	
				2	15,4	136	3,04	48	1583	— 4	3500	— 3
				15	15,8	148	2,92	48	1645	0	3718	+ 4
				25	15,6	147	2,92	50	1704	+ 4	3818	+ 6
3	10 kg	Digoxine	0,02		21,6	172	2,84	65	2279		7065	
				2	21,6	172	2,84	68	2398	+ 5	7065	+ 5
				15	21,2	156	2,96	65	2186	— 4	6646	— 6
				25	21,4	172	3,64	93	2553	+ 12	7836	+ 11
4	12 kg	Digoxine	0,02		17	130	3,40	83	2440		5954	
				2	17,6	130	3,40	83	2440	0	6148	+ 3
				15	17,4	140	3,52	90	2546	+ 4	6314	+ 6
				25	17	145	3,40	86	2538	+ 4	6192	+ 4
5	11 kg	Adonidoside	0,05		21	140	2,74	65	2362		7109	
				2	21	130	2,86	68	2378	0	7159	0
				15	22	120	2,98	65	2171	— 8	6839	— 4
				25	21	120	2,98	65	2171	— 8	6535	— 8
6	15 kg	Adonidoside	0,05		16	148	3,64	103	2827		6502	
				2	16,2	148	3,64	106	2918	+ 3	6769	+ 4
				15	16,4	144	3,64	103	2827	0	6643	+ 2
				25	16,4	148	3,52	106	2994	+ 6	7038	+ 8
7	16 kg	Ouabaïne	0,005		18	192	3,10	110	3554		9170	
				2	18	192	3,34	113	3378	— 5	8715	— 5
				15	18	196	3,10	110	3554	0	9170	0
				25	18	200	3,10	113	3640	+ 3	9408	+ 3
8	15 kg	Ouabaïne	0,005		14	140	2,92	86	2959		5947	
				2	14,4	140	3,16	93	2943	0	6092	+ 2
				15	14	135	2,92	93	3186	+ 6	6403	+ 6
				25	13,4	135	3,04	86	2828	— 5	5430	— 9

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; A.V. = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.P. = consommation d'oxygène pulmonaire (cm^3/mn) ; D = débit cardiaque (cm^3/mn) ; T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn)

TABLEAU XXV

GLUCOSIDES DIGITALIQUES. - Débit cardiaque et travail cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R	A.V.	C.P.	D	% Var.	T	% Var.
1	6,5 kg	Digitaline	0,3		19	136	2,67	40	1498		4084	
				3	20	104	2,91	40	1030	— 31	2956	— 27
				10	20	88	3,84	37,5	976	— 34	2801	— 31
				25	19,4	116	3,72	48,75	1310	— 12	3660	— 10
2	9,5 kg	Digitaline	0,3		16,4	168	3,62	60	1555		3894	
				3	17	152	3,68	52,5	1426	— 13	3458	— 11
				10	17,4	180	3,55	60	1690	+ 2	4219	+ 8
				25	16	180	3,60	60	1666	0	3825	+ 1,5
3	8,2 kg	Digoxine	0.2		16	140	2,88	45	1562		3586	
				3	17	116	2,88	37,5	1302	— 16	3176	— 11
				15	19	64	4,20	45	1071	— 31	2920	— 18
				25	17	112	3,18	45	1442	— 7	3517	— 1,9
4	9 kg	Digoxine	0,2		15	200	4,35	67,5	1551		3337	
				3	16	140	5,91	72,5	1226	— 20	2814	— 16
				15	18	80	7,67	67,5	880	— 43	2273	— 31
				25	18	210	5,19	67,5	1300	— 16	3357	0
5	6 kg	Adonidoside	0.2		15	164	3,86	45	1165		2507	
				3	16	164	3,98	40	1000	— 14	2296	— 8,4
				15	15	152	4,34	45	1036	— 11	2229	— 11
6	11 kg	Adonidoside	0.2		16,4	136	3,33	60	1800		4236	
				3	17	112	3,33	52,5	1576	— 12	3844	— 9,2
				15	17	120	3,57	60	1680	— 6	4098	— 3,1
7	14 kg	Ouabaïne	0.04		21,8	96	3,63	85	2341		7323	
				3	24	96	3,51	82,5	2350	0	8093	+ 10
				25	21,8	200	4,35	90	2060	— 12	6444	— 12
8	12 kg	Ouabaïne	0,04		20	212	4,84	99	2066		5929	
				3	22	190	4,72	90	1921	— 7	6064	+ 3
				10	22	212	4,72	99	2099	+ 1,5	6626	+ 11
				25	20	192	5.08	97,5	1919	— 7	5507	— 7
9	10,5 kg	Ouabaïne	0,04		13,2	180	4,58	90	1965		3722	
				3	14	172	4,58	90	1965	0	3947	+ 6
				10	14	172	4,70	90	1914	— 2	3845	+ 3
				25	13	180	4,82	97,5	2022	+ 2	3772	+ 1

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; A.V. = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.P. = consommation d'oxygène pulmonaire (cm^3/mn) ; D = débit cardiaque (cm^3/mn) ; T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn).

bles, du débit, s'orientent assez généralement dans le sens d'une diminution (exception faite pour la digoxine) et que simultanément le rythme cardiaque se ralentit. La pression artérielle ne varie pratiquement pas.

Si l'on considère les résultats fournis par les fortes doses, des modifications plus marquées apparaissent.

C'est ainsi que pour la période s'étendant de deux à cinq minutes après l'injection, le débit cardiaque fléchit, dans des proportions de 22 % (digitaline), 18 % (digoxine), 13 % (adonidoside). Le niveau de la pression artérielle enregistrant une hausse légère, la diminution du travail cardiaque est, par conséquent, un peu moins soutenue que celle du débit. Il convient d'autre part de confronter les chiffres de diminution du débit cardiaque et ceux exprimant dans des proportions voisines le ralentissement du rythme cardiaque enregistré dans le même temps.

Pour la période allant de quinze à vingt-cinq minutes après l'injection, les variations précédentes s'observent encore, mais leur amplitude est moindre, sauf en ce qui concerne la digoxine pour laquelle la bradycardie est accentuée et le débit cardiaque diminué davantage (37 %).

L'ouabaïne s'écarte dans nos observations des autres glucosides. Dans la première période, le débit cardiaque est faiblement diminué, mais l'hypertension marquée entraîne, contrairement à ce que nous avons vu précédemment, une augmentation du travail cardiaque. Dans un deuxième temps, le débit cardiaque fléchit davantage et entraîne une diminution du travail cardiaque malgré une légère tachycardie.

II. — Débit coronaire. - Saturation en oxygène du sang veineux coronaire Différence artério-veineuse. - Consommation d'oxygène myocardique

Les quatre glucosides provoquent (cf. tableaux XXVI et XXVIII) pendant la période de vingt-cinq minutes après l'injection des doses faibles, soit pas de variation du débit coronaire, soit seulement un fléchissement léger (digitaline, ouabaïne). La consommation d'oxygène myocardique, en rapport avec la différence artério-veineuse coronaire, manifeste une diminution parallèle à celle du débit coronaire, ou une légère augmentation (digoxine, adonidoside). Le niveau de la pression artérielle enregistre le plus souvent une baisse légère, le rythme cardiaque demeure inchangé.

Les résultats (tableaux XXVII et XXIX) concernant l'influence des fortes doses s'analysent ainsi :

La digitaline (0,3 mg par kg) manifeste une action biphasique : dans une première période, en effet (deux à cinq minutes après l'injection), le débit coronaire diminue (13 %) et parallèlement la consommation d'oxygène (car la différence artério-veineuse en oxygène varie peu) ; cependant

TABLEAU XXVI

GLUCOSIDES DIGITALIQUES. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
1	7,5 kg	Digitaline	0,02		8,4	164	1,9	13		3,43	13,51	1,756	
				2	6,6	164	1,9	10	— 23	2,69	14,25	1,425	— 18.7
				15	6	164	1,8	8,5	— 34,6	2,45	14,49	1,231	— 30
				25	5	164	1,7	8	— 38,4	2,45	14,49	1,159	— 34
2	12 kg	Digitaline	0,02		6,6	124	1,8	20		3,17	13,96	2,792	
				2	7	136	1,8	22	+ 10	2,68	14,45	3,179	+ 14
				15	7,6	136	1,8	24	+ 20	3,41	13,72	3,282	+ 18
				25	8	124	1,8	21	+ 5	3,66	13,47	2,828	+ 1,5
3	7,5 kg	Digoxine	0,02		5	164	1,8	8		2,45	14,49	1,159	
				2	4	164	1,7	9	0	2,45	14,49	1,159	0
				15	3	164	1,6	8	0	2,45	14,49	1,159	0
				25	3	164	1,6	8	0	2,45	14,49	1,159	0
4	9 kg	Digoxine	0,02		3,2	168	2,4	16		3,44	15,48	2,476	
				2	3,4	168	2,4	15	— 6,2	3,44	15,48	2,322	— 6,2
				15	3,2	168	2,2	14	— 12,5	3,20	15,72	2,200	— 11,2
				25	3	168	2,2	14	— 12,5	3,20	15,72	2,200	— 11,2
5	14,5 kg	Digoxine	0,02		6	148	2,5	26		2,93	14,18	3,545	
				2	6	148	2,5	26	0	2,93	14,18	3,686	+ 4
				15	3,4	152	2,5	28	+ 7,6	2,44	14,67	4,107	+ 15,8
				25	3,4	152	2,5	28	+ 7,6	2,44	14,67	4,107	+ 15,8

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn)

TABLEAU XXVI (suite)

GLUCOSIDES DIGITALIQUES. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque													
N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
6	7,8 kg	Adonidoside	0,05		2	140	1,4	9		2,22	14,20	1,270	
				2	2,6	140	1,4	10	+ 11	2,22	14,20	1.420	+ 11
				15	2,4	140	1,4	9	0	2,22	14,20	1,270	0
				25	2	140	1,4	9	0	2,22	14,20	1,270	0
7	12 kg	Adonidoside	0,05		9,4	140	1,8	28		2,70	13,55	3,794	
				2	9,2	140	1,8	27	— 3,5	2,70	13,55	3,658	— 3,5
				15	7,4	140	1,7	26	— 7	2,70	13,55	3.523	— 7
				25	7.4	140	1,7	26	— 7	2,70	13,55	3.523	— 7
8	13,5 kg	Adonidoside	0,05		2,6	184	2,8	22		3,17	13,62	2,996	
				2	3	192	2,8	24	+ 9	2,68	14,11	3,386	+ 13
				15	3	184	2,7	24	+ 9	2,68	14,11	3,386	+ 13
				25	2,6	184	2,8	22	+ 9	2,68	14,11	3,104	+ 7
9	12 kg	Ouabaïne	0,005		10	164	2,7	26		4,86	13,08	3,400	
				2	9	164	2,7	24	— 7,6	4,62	13,32	3,196	— 6
				15	8,6	164	2,7	25	— 4	4,62	13,32	3,330	— 2
				25	8	156	2,7	22	— 15	4,38	13,56	2,983	— 13
10	9 kg	Ouabaïne	0,005		5	212	2,3	36		2,21	12,05	4,338	
				2	5	212	2,5	39	+ 8	2,33	11,93	4,652	+ 7
				15	5	192	2,5	34	— 5	2,21	12,05	4,097	— 5
				25	5,6	184	2,2	33	— 8	1,23	13,03	4,300	0

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3 mn).

TABLEAU XXVII

GLUCOSIDES DIGITALIQUES. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R	Dc	% Var.	Sco	d-A.V.	C.O.	% Var.
1	9 kg				7,4	240	28		3,90	13,10	3,658	
		Digitaline	0,3	2	7,8	132	26	— 7	3,90	13,10	3,406	— 7
				5	7,8	120	27	— 3,5	3,90	13,10	3,537	— 3,6
				15	6,8	116	32	+ 14	4,26	12,74	4,076	+ 11
				25	5,8	108	34	+ 21	4,26	12,74	4,331	+ 18
2	10 kg				9	180	24		3,18	14,11	3,386	
		Digitaline	0,3	2	15.4	100	19	— 20	3.67	13,62	2,497	— 23
				5	15	92	20	— 16	3,92	13,37	2,674	— 21
				15	12	88	24	0	3,67	13,62	3,268	+ 3
				25	6,3	200	44	+ 83	3,94	14,35	6,314	+ 86
3	9,7 kg				5,6	172	17		4,32	13,82	2,35	
		Digoxine	0,2	2	7	160	15,5	— 8	3,62	14.52	2,25	— 4
				5	7,6	160	15	— 11	3,62	14.52	2,178	— 7
				15	7	118	16	— 5	4.08	14.06	2,25	— 4
4	6 kg				5,6	172	14		1,68	13,52	1,892	
		Digoxine	0,2	2	6,6	172	14	0	2,17	13,03	1,824	— 3,5
				5	6,6	168	14	0	1,45	13,75	1,925	+ 1,7
				15	3,8	148	13	— 7	1,20	14	1,820	— 4
5	10 kg				6,8	144	22		3,63	13,61	2,994	
		Adonidoside	0,2	2	8.8	136	21	— 4,5	3.63	13,61	2.858	— 5,2
				5	8	156	24	+ 9	3,38	13,86	3,326	+ 11
				15-20	7,2	156	22	0	3,38	13,86	3,049	+ 1.8
6	11,5 kg				9,2	184	20		2,17	14,12	2,844	
		Adonidoside	0,2	2	9,6	168	18	— 10	2,41	13,98	2,516	— 11
				5	10,2	172	21	+ 5	2,17	14,22	2,986	+ 5
				15	5,4	164	18	— 10	2,17	14,22	2,560	— 10
7	9 kg				2,4	160	8		2,66	14,40	1,157	
		Ouabaïne	0,04	2	3,2	160	11	+ 37	3,14	13,98	1,537	+ 33
				5	3	160	13	+ 62	3,26	13,86	1,801	+ 55
				25	3,4	180	12	+ 50	3,14	13,98	1,677	+ 44
8	9,2 kg				5	124	10		2,88	14,38	1,509	
		Ouabaïne	0,04	2	7	124	13	+ 23	3,36	13,90	1,807	+ 20
				5	7,4	116	13	+ 28	3,48	13,78	1,860	+ 24
				25	5,2	120	12,5	+ 19	3,36	13,90	1,757	+ 16

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse coronaire en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

la pression artérielle s'est élevée et le rythme cardiaque s'est notablement ralenti.

Dans une deuxième période plus tardive (vingt-cinquième minute), le débit coronaire s'accroît considérablement (50 %), de même que la consommation d'oxygène, alors que l'hypotension est importante et le rythme inchangé ; cet état de choses semble devoir être mis au compte des phénomènes toxiques exercés à cette période par une dose de digitaline apte à perturber le métabolisme myocardique.

La digoxine (0,2 mg par kg) entraîne une diminution relativement faible (inférieure à 10 %) du débit coronaire, s'observant pendant les quinze minutes suivant l'injection. La pression artérielle s'élève seulement pendant la première partie de l'expérience, tandis qu'à une période plus tardive (quinzième minute) le rythme cardiaque se ralentit notablement, malgré un accroissement de la différence artério-veineuse la consommation d'oxygène cardiaque est cependant légèrement diminuée.

L'adonidoside (0,2 mg par kg) provoque seulement des variations minimes du débit coronaire (inférieures à 5 %). Elles s'orientent vers la hausse dans la première période (deux à cinq minutes) qui est celle de l'hypertension, puis, plus tard, vers la baisse. De même la consommation d'oxygène cardiaque d'abord inchangée ira en fléchissant légèrement.

L'ouabaïne accroît le débit coronaire dans des proportions importantes (40 %). La consommation d'oxygène cardiaque connaît elle aussi de semblables augmentations, car la différence artério-veineuse en oxygène n'a que très peu diminuée. De telles variations s'observent avec sensiblement la même amplitude, aussi bien pendant la première période après l'injection que plus tard (vingt-cinquième minute).

Notons cependant que la pression artérielle s'élève seulement pendant la première période : le rythme cardiaque varie peu pendant l'expérience.

III. — Efficience cardiaque

La lecture des tableaux XXX et XXXI permet tout d'abord de remarquer que les faibles doses des glucosides étudiés n'ont pas d'incidence significative sur l'efficience cardiaque. Les très faibles variations du travail cardiaque et de la consommation d'oxygène myocardique laissent prévoir ce résultat. Il convient toutefois de souligner que la digitaline augmente l'efficience de plus de 10 %, lors des déterminations les plus tardives (vingt-cinq minutes) et, d'autre part, que souvent les variations de l'efficience cardiaque sont affectées du signe +, en particulier celles se rapportant à l'ouabaïne.

Quant aux fortes doses, elles donnent les résultats suivants : face à une diminution du travail, la consommation d'oxygène cardiaque est, soit

légèrement diminuée, soit même considérablement augmentée (ouabaïne). L'efficience se trouve donc diminuée. La baisse de l'efficience atteint un pourcentage élevé, variable selon les glucosides et selon le moment de la détermination. Ainsi, respectivement pour la première et la deuxième période, la baisse est de 10 % et de 20 % avec la digoxine ; 20 % et 30 % avec l'ouabaïne. Dans le cas de la digitaline la diminution de l'efficience est de 12 % pour la première période et de 40 % pour une période plus tardive ; mais on rappellera que l'éventualité de phénomènes toxiques avait alors été envisagée précédemment. L'adonidoside influence moins nettement l'efficience cardiaque ; si dans une première période la diminution atteint 10 %, dans un deuxième temps il n'y a pas de variations de l'efficience.

TABLEAU XXVIII

MOYENNE DES POURCENTAGES DE VARIATION
(doses faibles)

Produits	Dose mg p. k.	t mn.	D	T	Dc	C.O.
Digitaline	0,02	2	— 3,6	— 3	— 2,2	+ 1
		15	— 3,7	— 2	— 0,7	— 0,4
		25	0	+ 1,2	— 9,5	— 9,7
Digoxine	0,02	2	+ 2,6	+ 4,3	+ 2,4	0
		15	0	0	0	+ 4,7
		25	+ 7,9	+ 7,6	0	+ 4,7
Adonidoside	0,05	2	+ 1,6	+ 2,3	+ 2	+ 5
		15	— 4	— 1	0	+ 1,5
		25	+ 1	0	— 3	— 2
Ouabaïne	0,005	2	3	— 2	— 2,6	+ 1,7
		15	+ 3,8	+ 3	— 4,8	— 4
		25	— 1	— 1,8	— 11,3	— 5,8

D = débit cardiaque
T = travail cardiaque
D c = débit coronaire
C.O. = consommation d'oxygène cardiaque.

Discussion et conclusions

Débit et travail cardiaques.

Pour les faibles doses nous n'avons observé que de minimes variations du débit dans le sens d'une diminution. Pour les fortes doses (assez voisines de celles utilisées par les auteurs précédemment cités), selon la drogue envisagée, nous avons remarqué, de façon certes variable, une importante diminution du débit cardiaque, action classique des glucosides digitaliques. La cause de cette variation demeure encore discutée ; aussi, nous contenterons-nous seulement de rappeler à ce sujet que nous avons observé une étroite corrélation entre les chiffres exprimant le pourcentage

TABLEAU XXIX

MOYENNE DES POURCENTAGES DE VARIATION (doses fortes)

Produits	Dose mg p.k.	t mn	D	T	D c	C.O.
Digitaline	0,3	2-5	— 22	— 19,6	— 13	— 14
		25	— 6	— 6	+ 50	+ 51
Digoxine	0,2	2-5	— 18	— 13	— 6,4	— 3,2
		15	— 37	— 24	— 6,4	— 4
Adonidoside	0,2	2-5	— 13	— 9	+ 2	0
		15	— 8,5	— 7	— 5	— 4
Ouabaïne	0,04	2-5	— 2	+ 8	+ 37,7	+ 30,6
		25	— 7	— 7	+ 33,3	+ 29

D= débit cardiaque. D c = débit coronaire.
T = travail cardiaque. C. O. = consommation d'oxygène cardiaque.

TABLEAU XXX

GLUCOSIDES DIGITALIQUES. - Efficience cardiaque (doses faibles)

Produits	Dose mg p.k.	t mn	T g-m mn.	T éq. cal.	C.O. cm^3 mn	C.O. éq. cal.	E	% Var.
			3772	9,05	1,902	9,18	0,985	
Digitaline	0,02	2	3659	8,78	1,921	9,27	0,947	— 3,8
		15	3693	8,86	1,894	9,14	0,970	— 1,7
		25	3818	9,16	1,715	8,27	1,107	— 12
			6510	15,62	3,010	14,52	1,076	
Digoxine	0,02	2	6791	16,30	3,004	14,50	1,124	+ 4,4
		15	6480	15,55	3,153	15,21	1,022	— 5
		25	7014	16,83	3,153	15,21	1,106	+ 2,8
			6805	16,33	2,686	12,96	1,260	
Adonidoside	0,05	2	6964	16,71	2,821	13,61	1,227	— 2,6
		15	6741	16,18	2,726	13,15	1,230	— 2,4
		25	6786	16,28	2,632	12,70	1,281	+ 1,6
			7558	18,14	3,869	18,65	0,972	
Ouabaïne	0,005	2	7403	18,76	3,924	18,92	0,991	+ 2
		15	7786	18,68	3,713	17,91	1,043	+ 7,3
		25	7419	17,80	3,641	17,57	1,013	+ 4

T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn et équivalent calorique).
C. O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3 mn et équivalent calorique).
E = efficience cardiaque.

TABLEAU XXXI

GLUCOSIDES DIGITALIQUES. - Efficience cardiaque (doses fortes)

Produits	Dose mg p.k.	t mn	T g-m/ mn.	T éq. cal.	C.O. cm^3/ mn	C.O. éq. cal.	E	% Var.
Digitaline	0,3		3989	9,57	3,527	16,02	0,597	
		2-5	3207	7,69	3,028	14,61	0,526	— 12
		25	3742	8,98	5,322	25,73	0,310	— 42
Digoxine	0,2		3461	8,30	2,120	10,23	0,811	
		2-5	2995	7,18	2,044	9,86	0,728	— 10
		15	2596	6,23	2,034	9,81	0,635	— 21
Adonidoside	0,2		3371	8,09	2,924	14,10	0,573	
		2-5	3070	7,36	2,921	14,10	0,521	— 9
		15	3163	7,59	2,804	13,24	0,572	0
Ouabaïne	0,04		5658	13,58	1,333	6,43	2,112	
		2-5	6034	14,48	1,753	8,46	1,711	— 19
		25	5261	12,62	1,717	8,28	1,524	— 27,8

T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn et équivalent calorique).
C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn et équiv. calorique).
E = efficience cardiaque.

de diminution du débit et ceux exprimant dans le même temps celui du ralentissement du rythme.

La diminution du débit entraîne de façon générale, malgré la hausse de la pression artérielle, un fléchissement de la valeur du travail du cœur.

Débit coronaire. - Différence artério-veineuse en oxygène. - Consommation d'oxygène myocardique.

L'administration de faibles doses de glucosides digitaliques ne semble pas avoir de répercussion sur la circulation coronaire.
Nous souvenant des données bibliographiques contradictoires, relatives à l'action de doses assez voisines de celles que nous avons appelées doses fortes — certains auteurs niant même toute action évidente — nous ferons remarquer que nous avons vu apparaître sous l'influence de différents glucosides des variations du débit coronaire particulières à chacun d'eux. Nous verrons ultérieurement l'interprétation que l'on peut donner de telles variations.

D'autre part, en ce qui concerne l'ouabaïne, si nous n'avons pas retrouvé le fléchissement du débit coronaire décrit, chez le Chien anesthésié, par Page (88), nous observons en comparant les résultats obtenus avec les faibles doses et ceux obtenus avec les fortes doses, l'action biphasique de

ce glucoside décrite par Sherrod (99) (selon un procédé d'administration d'ailleurs assez différent : injection de doses successives constantes) à savoir : dans une première phase le débit coronaire diminue, puis, alors que la dose totale injectée atteint une certaine valeur, le débit coronaire s'élève jusqu'à un niveau supérieur à celui du début de l'expérience.

Mais la connaissance de la différence artério-veineuse coronaire en oxygène et ainsi de la consommation d'oxygène cardiaque nous permet d'envisager les faits sous un angle quelque peu différent. L'ensemble de nos résultats intéressant les variations du débit coronaire, conjointement à celles de la pression artérielle, laisse apparaître trois possibilités :

1°) la pression artérielle augmente, le débit coronaire augmente ; ou la pression artérielle diminue, le débit coronaire diminue ;

2°) la pression artérielle ne varie pas, le débit coronaire augmente ;

3°) la pression atérielle augmente, le débit coronaire diminue.

Le premier cas — il concerne l'ouabaïne (première période) et l'adonidoside (première et deuxième période) — s'accompagne du maintien relativement constant de la différence artério-veineuse en oxygène, ainsi les variations de la consommation d'oxygène cardiaque sont parallèles aux variations du débit coronaire, celui-ci s'est adapté pour permettre celle-là, le mécanisme est bien classique.

Le deuxième cas — il concerne l'ouabaïne (deuxième période) — pourrait être la signification d'une action vasodilatatrice coronaire. Dans cette éventualité la différence artério-veineuse en oxygène serait notablement réduite. Ce n'est pas ce que nous avons observé ; la consommation d'oxygène cardiaque augmente parallèlement au débit coronaire.

Le troisième cas — il concerne la digitaline (première période) et la digoxine (deuxième période) — semble, au contraire du précédent, représenter une augmentation de la résistance coronaire, par vasoconstriction. Il devrait alors s'ensuivre une élévation du chiffre de la différence artério-veineuse, c'est-à-dire une baisse de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire. Or il apparaît que la différence artério-veineuse demeure sensiblement constante et la consommation d'oxygène cardiaque, de nouveau, maintient son étroite corrélation avec le débit coronaire.

Ainsi, en considérant les résultats que nous avons obtenus, peut-on penser que les glucosides digitaliques n'exercent pas d'action vasomotrice spécifique au niveau des artères coronaires et que les variations du débit qu'ils déterminent sont l'expression de l'adaptation nécessaire de l'irrigation du myocarde au travail de cet organe.

Efficience cardiaque.

L'administration des substances digitaliques à doses faibles n'a eu

aucune incidence sur l'efficience cardiaque, sinon une légère tendance à la variation dans le sens positif.

Quant aux doses fortes (exception faite pour l'adonidoside) elles ont, dans nos conditions expérimentales, entraîné une nette diminution de l'efficience cardiaque. Ce phénomène est classique depuis les travaux des auteurs anglo-saxons précédemment cités.

En ce qui concerne l'adonidoside pour lequel aucune référence bibliographique, à notre connaissance du moins, ne fournit de données relatives aux points particuliers de son action cardiaque que nous avons envisagés ici, nous nous permettrons de remarquer : si certains résultats obtenus avec ce glucoside (et en particulier la sensible diminution du débit cardiaque) ne le distinguent pas des autres glucosides digitaliques, son action sur l'efficience cardiaque semble quelque peu l'isoler : la diminution de l'efficience cardiaque qu'il provoque est faible et de brève durée. Il convient de préciser que le rapport de toxicité entre la digitaline et l'adonidoside établi par F. Mercier (76) montre que la dose d'adonidoside administrée n'est proportionnellement pas inférieure à celle des autres glucosides.
Les effets des glucosides digitaliques, sur le débit et le travail cardiaque, le débit coronaire, la consommation d'oxygène cardiaque et l'efficience cardiaque, représentent une action aiguë sur un cœur en principe normal. Les digitaliques ne modifient pratiquement pas l'efficience cardiaque aux doses thérapeutiques ; ils la diminuent aux doses sub-toxiques. Il n'en serait pas de même sur le cœur insuffisant, ce que nos conditions expérimentales ne permettent pas de réaliser.

SPARTEINE

Malgré un nombre assez important de publications récentes (69, 13, 91) consacrées aux effets cardiaques de la spartéine, à la suite de l'ouvrage publié en 1948 par le Professeur F. Mercier (77), il semble qu'aucune étude n'ait été entreprise sur les effets dynamiques et métaboliques exercés au niveau du cœur par cette substance.

Il convient cependant de rapporter les conclusions de Lu (72) relatives à l'influence de la spartéine sur le débit cardiaque du Chien anesthésié : les doses de 1 à 10 mg par kg ne modifient pas ou augmentent légèrement le débit, tandis que la dose élevée de 20 mg par kg entraîne une chute importante de celui-ci.

I. — Débit et travail cardiaques

Considérons les résultats exposés dans le tableau XXXII et résumés dans le tableau XXXIV, relatifs aux effets des doses de 5 mg et 10 mg par kg, pour les périodes de cinq et vingt-cinq minutes après l'injection.

TABLEAU XXXII

SPARTÉINE. — Débit cardiaque et travail cardiaque												
N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R	A.V.	C.P.	D	% Var.	T	% Var.
1	5,2 kg	Spartéine	5		16	136	3,24	28,5	880		2020	
				5	16	144	3,28	30	914	+ 3,8	2098	+ 3,3
				25	15	152	3,28	30	914	+ 3,8	1967	— 2.6
2	12 kg	Spartéine	5		15,6	140	3,90	46,8	1200		2685	
				5	14,6	144	4,14	45	1087	— 9,4	2277	— 15
				25	14,4	136	4,14	52,5	1268	+ 5,6	2620	— 2,4
3	12,3 kg	Spartéine	5		16	160	3,48	75	2155		4938	
				5	15,6	156	3,72	57,5	1814	— 11	3800	— 23
				25	14.6	160	3,48	75	2155	0	4524	— 8,5
4	8 kg	Spartéine	5		20	140	3,56	90	2500		7175	
				5	19,4	132	3,80	82,5	2171	— 13	6044	— 15,7
				25	20	148	3,52	97,5	2769	+ 10,7	7947	+ 10,7
5	10,5 kg	Spartéine	10		14,5	168	4,19	67,5	1610		3349	
				5	8	116	4,83	48,7	1009	— 37	1158	— 65.4
				25	11	148	4,23	67,5	1595	— 9,3	2517	— 24
6	8,6 kg	Spartéine	10		17,6	220	4,38	97,5	2226		5620	
				5	16,4	200	4,82	120	2488	+ 12	5854	+ 4
				25	16,4	200	4,49	101,5	2249	+ 1	5292	— 5,8
7	9,7 kg	Spartéine	10		21	100	3,18	46,2	1453		4548	
				5	20,2	116	3,52	45	1278	— 12	3703	— 18.6
				25	20	132	3,18	47,5	1493	+ 2,7	4285	— 5,7

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; A.V. = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.P. = consommation d'oxygène pulmonaire (cm^3/mn) ; D = débit cardiaque (cm^3/mn) ; T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn).

TABLEAU XXXIII

SPARTÉINE. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.				% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
1	10,2 kg	Spartéine	2		7,6	140	3	12,5		2,91	14,56	1,820	
				1	5,6	124	2,8	13	+ 4	1,94	15	1,992	+ 9,4
				3	7	112	2,7	9	— 28	1,46	16,01	1,440	— 20,8
2	10 kg				10	192	4,7	21		3,41	14,61	3,068	
		Spartéine	5	5	8,2	152	3,9	14	— 33	1,70	16,32	2,284	— 25,5
				25	7,6	152	4	14	— 33	1,95	16,37	2,249	— 26,6
3	6,5 kg				8,6	208	2,9	15,5		1,96	15,42	2,390	
		Spartéine	5	5	5,6	132	2,4	8	— 48	1,82	15,56	1,244	— 48
				25	7	180	2,9	12	— 22,5	1,96	15,43	1,851	— 22,5
4	7 kg				7,4	188	2,8	10		2,02	16	1.600	
		Spartéine	5	5	5	128	2,3	7	— 30	1,72	16,3	1,141	— 28
				25	8	172	2,9	11,5	+ 15	1,95	16,07	1,848	+ 15

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

1) *dose de* 5 *mg par kg* . pendant la première période, le débit cardiaque enregistre une diminution de 7 % ; le pourcentage de diminution du travail cardiaque est, lui, supérieur à 10 % car la pression artérielle a baissé ; le rythme cardiaque demeure inchangé. Pendant la deuxième période, le débit cardiaque présente une augmentation minime, tandis que la valeur des autres éléments se situe autour de la normale ;

2) *dose de* 10 *mg par kg :* les mesures effectuées pendant la première période permettent d'observer un taux moyen de diminution du débit cardiaque supérieur à 10 % ; cependant, le travail cardiaque diminue de près de 30 % par suite de la baisse de la pression artérielle (3,4 cm Hg en moyenne). La deuxième période de détermination voit le débit cardiaque revenir sensiblement à sa valeur initiale, tandis que le travail cardiaque demeure toujours abaissé car l'hypotension persiste.

Ainsi, sous l'influence de la spartéine, nous avons observé une diminution du débit cardiaque légère pour la dose de 5 mg par kg, plus importante pour la dose de 10 mg par kg. Ce phénomène s'ajoutant à l'abaissement des résistances périphériques provoquées par l'alcaloïde entraîne un allègement du travail cardiaque.

II. — Débit coronaire. - Saturation en oxygène du sang veineux coronaire

Consommation d'oxygène myocardique

Les résultats figurant au tableau XXXIII sont résumés dans le tableau XXXIV. Nous les analyserons ainsi :

1) *dose de* 2 *mg par kg :* si à la première minute après l'injection nous n'enregistrons pratiquement pas de variations du débit coronaire, à la troisième minute, alors que le rythme cardiaque accentue son ralentissement, nous observons une diminution du débit coronaire de 28 %. La saturation en oxygène du sang veineux coronaire étant légèrement abaissée, il s'ensuit que les variations de la consommation d'oxygène myocardique sont différentes de celles du débit coronaire mais dans le même sens ;

2) *dose de* 5 *mg par kg :* les résultats afférents à la première période (cinquième minute après l'injection) témoignent d'une diminution importante du débit coronaire atteignant 40 %. Pendant ce temps, la pression artérielle est abaissée (2,8 cm Hg), le rythme cardiaque se ralentit, ce qui est conforme aux observations classiques. C'est le moment où l'amplitude des contractions ventriculaires diminue. En fait, l'analyse d'un ventriculogramme montrerait une élévation de la ligne inférieure qui correspond au relâchement diastolique, il paraît donc y avoir augmentation du tonus et peut-être raccourcissement des fibres. A la vingt-cinquième minute, la diminution du débit coronaire est encore légèrement supérieure à 10 %.

D'autre part, on observe un abaissement du taux de l'oxygène du sang

veineux coronarien (particulièrement pour la période des cinq premières minutes). Il s'ensuit une légère augmentation de la différence artério veineuse coronaire. Aussi compte tenu des facteurs de calcul de la consommation d'oxygène myocardique, les variations de celle-ci présentent quelques écarts par rapport aux variations du débit coronaire. La diminution de la consommation d'oxygène cardiaque est surtout importante pendant la première période de mesure où elle atteint plus de 30 %.

Ce phénomène de baisse légère de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, accompagnant le fléchissement du débit coronaire, est en accord avec ce que l'on constate généralement sous l'effet d'une substance provoquant une hypotension.

De plus, les variations, malgré tout, sensiblement parallèles du débit coronaire et de la consommation d'oxygène myocardique, permettent de considérer que la spartéine n'a pas d'influence spécifique sur la vasomotricité coronaire, les variations du débit coronaire représentant une adaptation du l'irrigation aux besoins énergétiques du myocarde.

TABLEAU XXXIV

MOYENNE DES POURCENTAGES DE VARIATION

Produits	Dose mg p.k.	t mn	D	T	D c	C.O.
Spartéine	2	1 3			+ 4 — 28	+ 9,4 — 20,8
Spartéine	5	5 25	— 7,4 + 5	— 12,7 0	— 37 — 13	— 32 — 11
Spartéine	10	5 25	— 13 — 2,7	— 29 — 12		

D = débit cardiaque. D C = débit coronaire.
T = travail cardiaque. C. O. = consommation doxygène cardiaque.

TABLEAU XXXV

EFFICIENCE CARDIAQUE

Produits	Dose mg p.k.	t mn	T g-m/ mn.	T éq. cal.	C.O. cm^3/ mn.	C.O. éq. cal.	E	% Var.
Spartéine	5	5	4204	10,09	2,352	11,35	0,88	
		25	3554	8,53	1,556	7,51	1,13	+ 28
			4262	10,23	1,985	9,58	1,07	+ 21

T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn et équivalent calorique.
C. O. = consommation d'oxygène cardiaque et équivalent calorique.
E = efficience cardiaque.

III. — **Efficience cardiaque**

En confrontant les résultats exposés dans les deux paragraphes précédents relatifs aux effets de la dose de 5 mg. par kg., on s'aperçoit que la consommation d'oxygène cardiaque diminue beaucoup plus que le travail cardiaque correspondant. Ainsi pour la première période la consommation d'oxygène diminue de 32 %, le travail cardiaque de 12 % environ. L'efficience cardiaque, conformément à sa définition, se trouvera donc augmentée. C'est ce que nous précise le calcul des valeurs de variations de cet élément pour la dose de 5 mg. par kg. (tableau XXXV).

Pendant la période des dix premières minutes après l'injection, l'efficience augmente de 28 %, pendant une période plus tardive elle augmente de 21 %.

Il y a donc amélioration évidente de l'efficience cardiaque

CONCLUSIONS

Nous pouvons maintenant répondre à la question que nous avions posée au début de ce chapitre. En effet, d'une part les glucosides digitaliques (digitaline, digoxine, adonidoside, ouabaïne) nous ont montré qu'ils diminuaient moins la consommation d'oxygène myocardique qu'ils ne diminuaient le travail cardiaque, abaissant ainsi la valeur de l'efficience cardiaque. D'autre part, la spartéine, au contraire, diminue la consommation d'oxygène cardiaque, plus qu'elle ne diminue le travail cardiaque : elle élève la valeur de l'efficience cardiaque.

Ainsi, pour des doses de ces substances auxquelles on observe les actions pharmacodynamiques classiques, dans des conditions expérimentales identiques, nous n'avons pas reconnu d'analogie d'action dynamique et métabolique entre le groupe des glucosides digitaliques et la spartéine, mais l'analyse des effets énergétiques que cette dernière exerce, permet semble-t-il d'expliquer en partie le bénéfice que le cœur rapide peut retirer de son action.

CHAPITRE V

ANTIFIBRILLANTS

QUINIDINE

L'étude des effets hémodynamiques de la quinidine, dont les résultats expérimentaux étaient déjà nombreux, a, de plus, bénéficié de l'apport des méthodes récentes d'investigation cardio-vasculaire en clinique humaine (mesure du débit cardiaque et des pressions au niveau des cavités droites du cœur, notamment). Les résultats de ces différents travaux semblent parfois assez contradictoires. En ce qui concerne le rythme cardiaque, chez le Chien présentant un rythme sinusal normal, la majorité des auteurs, Reynolds (93), Halsey (44), Kwit (58), Gold (35) observent sous l'influence de la quinidine une accélération. Cependant d'autres auteurs cités par Sollmann (103) auraient noté un ralentissement, tandis que Cohn et Lévy (10) ne relatent aucune variation. Lewis et ses collaborateurs (66, 67) ont observé chez l'Homme et également en expérimentation animale, qu'en présence d'une fibrillation auriculaire, la quinidine ralentit le rythme auriculaire, mais accélère le rythme ventriculaire.. Starr et ses collaborateurs (104) notent chez l'Homme ayant un rythme cardiaque normal, une tachycardie, que Ferrer (27) considère comme inconstante.

Chez l'animal, Reynolds (93), Cohn et Lévy (10), Jackson (51), Weisman (110) et la plupart des auteurs ont observé une chute de la pression artérielle. L'action vasodilatatrice périphérique de la quinidine a été mise en évidence par Jackson (51) ; par Gordon (41).

Lévy (65) chez l'Homme ne signale pas d'effet significatif sur la pression artérielle, tandis que pour Ferrer (27) la manifestation hémodynamique la plus constante serait la baisse de la pression artérielle. due essentiellement à la vasodilatation périphérique.

L'influence de la quinidine sur le débit cardiaque a été étudiée chez le Chien par Reynolds (93), par Halsey (44) ; elle se traduirait par une augmentation du débit. Chez l'Homme, Starr (104) n'a pas observé de variations significatives du débit cardiaque, Ferrer et ses collaborateurs (27) ont fait les constatations suivantes : Si le débit cardiaque d'un cœur normal n'est pas influencé par la quinidine, celle-ci agissant sur un cœur insuffisant, peut amener une chute de la pression systolique du ventricule droit primitivement élevée et une augmentation du débit cardiaque primitivement diminué ; les auteurs envisagent alors la possibilité d'une action directe de la quinidine sur le myocarde.

Tandis que certains auteurs d'après Sollmann (103) ont observé un affaiblissement des contractions cardiaques, Cohn et Lévy (10) enregistrent une augmentation de l'amplitude des contractions cardiaques sous l'influence de la quinidine.

Récemment, les effets hémodynamiques et métaboliques de la quinidine ont été analysés, chez le Chien, par Rowe Emanuel et leurs collaborateurs (95) mesurant le débit cardiaque par la méthode de Fick et le débit coronaire par la méthode au protoxyde d'Azote. L'injection de 15 mg. de gluconate de quinidine détermine les phénomènes suivants : l'hypotension et la tachycardie suivent immédiatement l'injection ; la pression artérielle revient sensiblement à son niveau initial dans un délai assez bref, tandis que l'accélération cardiaque st encore très élevée (+ 95 %) à la vingt-cinquième minute, moment où son effectuées les différentes déterminations : le débit cardiaque ne montre pas de variations significatives (— 3 %), le travail cardiaque étant diminué de 9 %. Le débit coronaire est augmenté de 47 % et la consommation d'oxygène de 77 %. L'efficience cardiaque est nettement diminuée (45 %). La différence artérioveineuse coronaire en oxygène est augmentée en raison de la baisse assez marquée de la variation en oxygène du sang veineux coronaire.

Nous avons étudié l'action du sulfate de quinidine administré par voie intraveineuse à la dose de 2 mg. et de 5 mg. par kg.

I. — **Débit et travail cardiaques**

Les résultats figurent aux tableaux XXXVI et XXXVIII. Nous les analyserons ainsi :

1) *Dose de* 2 *mg.* : deux expériences ont été réalisées. Dans une première période correspondant à la deuxième minute après l'injection, on observe une augmentation du débit cardiaque de 20 % en moyenne. La pression artérielle subit alors une baisse ne dépassant pas 1,5 cm. Hg., tandis que l'accélération du rythme est de 22 % en moyenne pour une valeur maxima de 40 %. Le travail cardiaque est augmenté de 16 % en raison de l'accroissement du débit et malgré l'hypotension.

A la cinquième minute, les variations du débit cardiaque sont minimes, orientées dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution selon l'expérience.

A partir de la quinzième minute, tandis que la pression artérielle a quelque peu accentué son fléchissement (2 cm. Hg.) et que le rythme demeure accéléré, on observe une diminution du débit cardiaque inférieure à 10 % et une diminution du travail de 17 %.

2) *Dose de* 5 *mg.* : deux expériences ont été réalisées, dont les résultats ne sont pas très différents des résultats précédents : les détermina-

tions pratiquées à la deuxième minute après l'injection montrent une augmentation moyenne du débit cardiaque de 23 %, le travail étant augmenté de 8 %. Dans l'une des expériences, la pression artérielle est peu abaissée (1 cm. Hg.) et le rythme cardiaque est légèrement accéléré (18 %). Dans l'autre, la baisse de la pression artérielle est de 3 cm. Hg. et et la tachycardie atteint 50 %. Il est à noter que les pourcentages d'accroissement du débit cardiaque sont sensiblement les mêmes dans les deux cas. A la cinquième, à la quinzième minute, tandis que les variations de la pression artérielle et du rythme sont assez semblables à celles de la période précédente, on observe une diminution du débit cardiaque inégale d'une expérience à l'autre (inférieure à 10 %, supérieure à 20 %). Le travail cardiaque est diminué de 27 % en moyenne.

A la vingt-cinquième minute, le débit cardiaque est diminué également dans les deux expériences : 8 % en moyenne, et le travail abaissé de 20 %, en raison de l'hypotension persistante.

II. — **Débit coronaire. - Teneur en oxygène du sang veineux coronaire**

Consommation d'oxygène myocardique

1) *Dose de 2 mg. :* deux expériences ont été réalisées.

Dans l'une d'elles, la pression artérielle, après un léger fléchissement, remonte au-dessus de son niveau initial, tandis que le rythme cardiaque est accéléré dans des proportions atteignant 40 %, à la vingt-cinquième minute, l'amplitude ventriculaire est augmentée.

Dans l'autre cas, la pression artérielle s'abaisse de 2 cm. Hg. et demeure inférieure à sa valeur initiale, l'accélération du rythme ne dépasse pas 11 %, l'amplitude ventriculaire est diminuée.

L'augmentation du débit coronaire apparaît dès la deuxième minute après l'injection dans l'une des expériences ; à la cinquième minute, l'augmentation moyenne est de 20 %, à la quinzième de 40 % et à la vingt-cinquième minute de 52 % pour une valeur maxima de 64 % (tableaux XXXVII et XXXVIII).

La teneur en oxygène du sang veineux coronaire connaît des variations ne dépassant jamais un volume en valeur absolue, le plus souvent orientées dans le sens d'une augmentation. La différence artério-veineuse coronaire est assez peu affectée. La consommation d'oxygène myocardique présente d'importantes hausses approchant 50 %, ces variations étant sensiblement parallèles à celles du débit coronaire.

2) *Dose de 5 mg. :* deux expériences ont été réalisées au cours desquelles la baisse de la pression artérielle apparue immédiatement après l'injection persiste, atteignant 3,3 cm. Hg. en moyenne à la vingt-cinquième

TABLEAU XXXVI

QUINIDINE. - Débit cardiaque et travail cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R	A.V.	C.P.	D	% Var.	T	% Var.
1	12 kg				19	200	2,94	83	2819		7685	
		Quinidine	2	2	17,5	220	2,45	83	3665	+ 31	9203	+ 20
				5	18	215	3,18	90	2713	— 3	7007	— 9
				15	18	210	3,43	86	2416	— 14	6240	— 19
				25	18	200	3,43	83	2416	— 14	6240	— 19
2	10 kg				17	140	2,66	66	2466		6014	
		Quinidine	2	2	16,5	196	2,42	69	2851	+ 15	6748	+ 12
				5	16	180	2,90	76	2620	+ 6	6015	0
				15	15	176	2,90	69	2379	— 3	5119	— 15
				25	15	168	2,78	66	2363	— 3	5085	— 15
3	9 kg				13,2	110	4,88	55	1132		2143	
		Quinidine	5	2	12	130	4,37	62	1421	+ 25	2446	+ 14
				5	11,6	125	5,61	45	800	— 29	1332	— 37
				15	11,6	120	5,37	48	900	— 20	1498	— 30
				25	12	115	4,88	50	1026	— 9	1766	— 17
4	9 kg				16,2	120	3,17	56	1743		4051	
		Quinidine	5	2	13,6	180	2,93	63	2121	+ 2	4138	+ 2
				5	13	190	3,41	59	1722	— 1	3211	— 20
				15	13,2	190	3,66	59	1604	— 8	3037	— 4
				25	13	190	3,41	55	1620	— 7	3021	— 25

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; A.V. = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.P. = consommation d'oxygène pulmonaire (cm^3/mn) ; D = débit cardiaque (cm^3/mn) ; T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn).

TABLEAU XXXVII

QUINIDINE. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
1	14 kg				4,6	172	2,4	17		2,44	14,08	2,39	
		Quinidine	2	2	2,6	176	1,8	17	0	2,19	14,33	2,43	0
				5	2,6	192	1,7	19	+ 11	2,19	14,33	2,722	+ 13
				15	2,8	192	1,7	22	+ 29	2,44	14,08	3,097	+ 29
				25	3,4	192	1,7	24	+ 41	2,80	13,72	3,292	+ 37
2	15 kg				6	116	2,6	17		2,45	15,19	2,582	
		Quinidine	2	2	5	120	2,6	19	+ 11	2,94	14,70	2,793	+ 8
				5	6,6	140	3,2	22	+ 29	2,69	14,95	3,289	+ 27
				15	7,6	152	3,2	26	+ 52	2,69	14,95	3,887	+ 50
				25	8,6	160	3,4	28	+ 64	2,94	14,70	4,116	+ 58
3	9 kg				6,4	136	2,3	44		1,47	13,65	6,00	
		Quinidine	5	2	2,6	152	2,3	40	— 10	1,34	13,78	5,51	— 8
				5	2,6	152	2	38	— 13	1,22	13,90	5,28	— 11
				15	2	160	1,9	37	— 16	1,34	13,78	7,09	— 15
				25	1,8	152	1,7	36	— 18	1,22	13,90	5,00	— 17
4	15 kg				4,8	160	3,5	24		2,69	14,95	3,58	
		Quinidine	5	2	2,8	168	3,6	19	— 20	1,71	15,93	3,03	— 16
				5	2,8	168	3	22	— 8	1,96	15,68	3,45	— 4
				15	2,6	168	2,7	22	— 8	1,96	15,68	3,45	— 4
				25	3	160	2,5	21	— 12	1,96	15,68	3,29	— 8

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

minute. Le rythme cardiaque se trouve, soit non modifié, soit légèrement accéléré (17 %) selon l'expérience. L'amplitude ventriculaire est diminuée.

Le débit coronaire est diminué dès la deuxième minute après l'injection de 15 % en moyenne, lors des déterminations successives les pourcentages de diminution se situent entre 10 et 15 %.

La teneur en oxygène du sang veineux coronaire se trouve généralement abaissée (les variations ne dépassant pas un volume en valeur absolue).

La consommation d'oxygène myocardique est diminuée dans des proportions comprises entre 8 et 12 %, en moyenne, lors des différentes déterminations.

TABLEAU XXXVIII

QUINIDINE. — Moyenne des pourcentages de variation

Temps	2 mg		5 mg		2 mg		5 mg	
	D	T	D	T	DC	CO	DC	CO
2	+ 23	+ 16	+ 23	+ 8	+ 6	+ 4	— 15	— 12
5	+ 2	— 4	— 15	— 28	+ 20	+ 19	— 10	— 8
15	— 9	— 17	— 14	— 27	+ 40	+ 39	— 12	— 9
25	— 9	— 17	— 8	— 21	+ 52	+ 47	— 15	— 12

D = débit cardiaque
T = travail cardiaque
DC = débit coronaire
CO = consommation d'oxygène cardiaque.

III. — Efficience cardiaque

Le calcul de l'efficience cardiaque fait apparaître pour la dose de 2 mg. et la dose de 5 mg. par kg. une variation biphasique de ce coefficient (tableau XXXIX). Dans la première période de courte durée (deuxième minute) où l'on observe une augmentation du débit et du travail cardiaques, l'efficience est légèrement augmentée (5 %) pour la dose de 2 mg., malgré la hausse de la consommation d'oxygène myocardique ; elle est nettement augmentée (20 %) pour la dose de 5 mg., la consommation d'oxygène étant alors diminuée.

A partir de la cinquième minute, on observe une diminution de l'efficience cardiaque. Cette diminution, particulièrement marquée avec la dose de 2 mg. où elle atteint 44 % à la vingtcinquième minute, est plus modérée, ne dépassant pas 20 % avec la dose de 5 mg. par kg.

Discussion

Il ressort des résultats exposés :

La baisse de la pression artérielle, élément le plus constant des effets hémodynamiqus de la quinidine, apparaît immédiatement après l'injec-

TABLEAU XXXIX

QUINIDINE. — Efficience cardiaque

	Dose mg p.k.	temps mn.	T g. m. /mn.	T éq. cal.	C.O. cm3 mn.	C.O. éq. cal.	E	Var. %
Quinidine	2		6849	16,43	2,48	12,00	1,37	
		2	7975	18,14	2,61	12,61	1,44	+ 5
		5	6511	14,30	3,00	14,50	0,96	— 30
		15	5679	13,63	3,49	16,85	0,85	— 37
		25	5662	13,60	3,70	17,87	0,76	— 44
Quinidine	5		3097	7,43	4,79	23,14	0,32	
		2	3292	7,90	4,27	20,60	0,38	+ 19
		5	2271	5,45	4,36	21,06	0,26	— 18
		15	2267	5,44	4,27	20,61	0,26	— 18
		25	2393	5,74	4,15	20,01	0,28	— 11

T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn et équivalent calorique).
C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn et équivalent calorique).
E = efficience cardiaque.

tion et à l'exception d'une seule expérience, elle est encore présente à la vingt-cinquième minute. L'hypotension est variable selon la dose injectée.

L'accélération du rythme cardiaque se manifeste déjà pour la dose de 2 mg. par kg., comme l'avait remarqué Gold (35). Cependant, aussi bien pour cette dose que pour celle de 5 mg., une tachycardie supérieure à 15 % n'existe que dans la moitié des expériences. Les résultats ne semblent pas montrer une proportionnalité rigoureuse entre la dose et l'intensité de la tachycardie.

Les variations du débit cardiaque permettent de distinguer : d'abord, une première période, très brève, où le débit augmente ; ce phénomène doit pouvoir être mis en rapport avec la chute rapide de la pression artérielle suivant l'injection. Ensuite, à partir de la cinquième minute, le débit cardiaque est diminué dans des proportions assez réduites, inférieures à 10 % pour la dose de 2 mg. et inférieures à 15 % pour la dose de 5 mg.

Si l'on rapproche les résultats que nous avons obtenus à la vingt-cinquième minute pour la dose de 5 mg. de sulfate de quinidine (hypotension de 2,2 cm. Hg., tachycardie de 25 % en moyenne, débit cardiaque diminué de 8 %) de ceux obtenus par Rowe (95) pour la dose de 15 mg. de gluconate de quinidine (hypotension minime, tachycardie de 38 %, débit cardiaque diminué de 3 %), il apparaît ainsi que la quinidine semble relativement peu influencer le débit cardiaque, malgré les importantes variations de la pression artérielle ou du rythme cardiaque.

En ce qui concerne le débit coronaire, les résultats sont différents selon qu'il s'agit de la dose de 2 mg. : le débit coronaire est augmenté, tandis que la pression artérielle est assez faiblement et irrégulièrement affectée, le rythme cardiaque accéléré dans des proportions atteignant 40 % — ou selon qu'il s'agit de la dose de 5 mg. : le débit coronaire est diminué, tandis que la pression artérielle est nettement abaissée (3,3 cm. Hg. en moyenne) et le rythme cardiaque modérément accéléré. Il semble que, généralement, pour la dose de 2 mg., ce soient les variations du rythme et pour la dose de 5 mg. les variations de la pression artérielle qui aient exercé une influence déterminante sur les variations du débit coronaire.

D'autre part, si l'on considère la teneur en oxygène du sang veineux coronaire, on remarque que cette valeur est le plus souvent inchangée ou augmentée légèrement avec la dose de 2 mg., mais au contraire, généralement diminuée avec la dose de 5 mg.

Il est alors intéressant de rappeler que Laurent, Bollène-Williams, Williams et Katz (62), ont montré que l'accélération du rythme entraîne un accroissement de la consommation en oxygène myocardique : le débit coronaire étant augmenté et la saturation en oxygène du sang veineux coronaire ainsi que la différence artério-veineuse sensiblement inchangées.

Généralement, lors d'une hypotension, selon Eckenhoff (24) la consommation d'oxygène myocardique diminue : le débit coronaire étant diminué, cependant que la saturation en oxygène du sang veineux coronaire se trouve abaissée.

Ces deux ensembles de faits semblent assez bien s'accorder avec ce que nous avons observé respectivement pour les doses de 2 à 5 mg. par kg. de quinidine.

Conclusions

L'étude de l'action des doses de 2 à 5 mg. par kg. de sulfate de quinidine nous a montré :

1.) l'hypotension apparue immédiatement après l'injection est le plus souvent durable. L'accélération du rythme cardiaque n'est importante que dans la moitié des expériences.

2.) le débit cardiaque après une phase très brève d'augmentation demeure légèrement inférieur à sa valeur initiale. Le travail est également d'abord augmenté, ensuite sensiblement diminué.

3.) le débit coronaire sous l'influence de la dose de 2 mg. est augmenté, ainsi que la consommation d'oxygène myocardique ; la dose de 5 mg. entraîne une diminution du débit coronaire et de la consommation d'oxygène myocardique, un abaissement de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire.

De telles différences semblent pouvoir être rapportées aux variations du rythme cardiaque et de la pression artérielle.

4.) l'efficience cardiaque, après une phase très brève d'augmentation (surtout pour la dose de 5 mg.) est fortement diminuée.

Ces résultats permettent également de distinguer les effets hémodynamiques et énergétiques exercés par la quinidine de ceux exercés par la spartéine dont les propriétés antifibrillantes et hypotensives ont été parfois qualifiées de quinidiniques.

CHAPITRE VI

CORONATO - DILATATEURS

THEOPHYLLINE ET OXYETHYLTHEOPHYLLINE

KHELLINE

Il y a quelques années le Laboratoire de Pharmacologie de Marseille consacrait plusieurs publications à l'étude pharmacodynamique comparée de certains dérivés de la théophylline et parmi ceux-ci l'oxythlthéophylline (31, 64, 78).

Nous avons voulu apporter ici quelques éléments supplémentaires, en appréciant les comportements respectifs de la théophylline et de son dérivé hydroxylé (celui-ci résulte de la fixation d'un oxhydryle sur l'azote 7 de la théophylline, ce qui confère à ce dérivé une solubilité dans l'eau que ne possédait pas la base xanthique). Cette étude a été pour nous l'occasion d'élargir quelque peu le sujet d'envisager l'action d'une autre substance coronaro-dilatatrice : la Kelline (5-8 diméthoxy - 2 - méthyl-furanochrome).

L'influence des xanthines sur la circulation coronaire a fait l'objet de nombreux travaux, mais demeure encore très discutée. En 1951, R. Wegria (109) a fait le point de la question. Nous citerons cependant deux publications en rapport avec le but de ce travail : Foltz, Rubin, Steiger et Gazes (28) administrant au Chien une dose de 4 mg par kg d'aminophylline, par voie intraveineuse, n'observent pas de variations significatives du débit coronaire ; par contre, ils remarquent une augmentation de la différence artério-veineuse coronaire, une augmentation de la consommation d'oxygène myocardique, traduisant une élévation du travail cardiaque.

D'autre part, W. Lochner, H. Mercker et E. Schurmeyer (70), pour une dose d'aminophylline de 4 mg également, observent une hausse peu importante et de courte durée de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire.

Anrep, Barsoum, Kenawy et Misrahvy (12) ont été les premiers à étudier expérimentalement et cliniquement l'action de la Khelline sur la circulation coronaire. Ces auteurs ont observé sur la préparation cœur-poumon du Chien une augmentation très importante et durable du débit coronaire, qu'ils attribuent à un action directe de la substance sur les vaisseaux. Chez le Chien anesthésié, la Khelline administrée à des doses ne provoquant que de faibles variations du rythme cardiaque et de la pression artérielle, leur a permis d'enregistrer une importante élévation du flot coronaire.

Ces résultats furent confirmés ultérieurement, notamment par les travaux de Killam et Fellows (57).

THEOPHYLLINE - OXYETHYLTHEOPHYLLINE

Nous avons déterminé l'action de la théophylline et de l'oxyéthylthéophylline sur le débit cardiaque et le travail cardiaque d'une part, sur la saturation en oxygène du sang coronaire, la différence artérioveineuse, la consommation d'oxygène myocardique d'autre part, enfin sur l'efficience cardiaque.

La théophylline (sous forme de dérivé sodique) a été administrée par voie intraveineuse à la dose de 20 mg par kg et l'oxyéthylthéophylline à la dose correspondante de 22 mg par kg.

De telles doses sont certes élevées, mais nous ont paru susceptibles de mieux permettre la comparaison entre les deux substances.

I. — Débit et travail cardiaques

Les résultats sont exposés dans le tableau XL et résumés dans le tableau XLII. L'élément le plus marquant, en ce qui concerne la *théophylline*, est l'augmentation importante du débit cardiaque supérieure à 60 % (il s'agit ici du chiffre moyen des deux expériences) notée à la deuxième minute ; à ce moment, la pression artérielle présente une baisse moyenne de 4,5 cm Hg, le rythme cardiaque est relativement accéléré. A la cinquième minute, les phénomènes précédemment observés se retrouvent, mais atténués.

Pendant cette période, le travail cardiaque est augmenté de 25 %; malgré la baisse de la pression artérielle, en raison de la hausse du débit. Au delà des cinq premières minutes, le débit cardiaque connaît de faibles variations (inférieures à 10 %). Le travail cardiaque se trouve assez notablement diminué, car si le débit cardiaque s'est rapproché de sa valeur initiale, la pression artérielle demeure basse.

TABLEAU XL

THÉOPHYLLINE ET OXYÉTHYLTHÉOPHYLLINE. - Débit cardiaque - travail cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R	A.V.	C.P.	D	% Var.	T	% Var.
1	14 kg	Théophylline	20		17	190	3,18	104	3270		7977	
				2	14	270	2,20	124	5636	+ 72	11322	+ 42
				5	15	250	2,08	114	5480	+ 70	11795	+ 48
				15	14,6	240	2,94	114	3877	+ 18	8122	+ 2
				25	14,2	230	3,67	116	3160	— 3	6437	— 19
2	15 kg	Théophylline	20		18,6	195	5,35	138	2579		6883	
				2	12,6	230	3,65	152	4109	+ 59	7429	+ 8
				5	13	225	4,37	145	3318	+ 29	6189	— 10
				15	12	200	5,60	145	2589	0	4458	— 35
				25	12	210	5,60	142	2535	— 2	4365	— 36
3	14 kg	Oxyéthylthéophylline	22		18,5	96	3,90	104	2656		7050	
				2	18,5	120	3,90	110	2833	+ 7	7518	+ 7
				5	19	124	3,90	117	3010	+ 13	8421	+ 19
				15	19	144	4,14	120	2917	+ 10	7951	+ 13
				25	18	140	4,51	131	2909	+ 9	7614	+ 7
4	10 kg	Oxyéthylthéophylline	22		19	192	2,94	69	2346		6395	
				2	18,4	212	2,94	73	2465	+ 5	6542	+ 2
				5	19	216	2,94	73	2465	+ 5	6619	+ 3
				15	19	200	3,06	73	2368	0	6455	+ 1
				25	18	200	3,06	69	2254	— 4	5822	— 9

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; A.V. = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.P. = consommation d'oxygène pulmonaire (cm^3/mn) ; D = débit cardiaque (cm^3 mn) ; T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn).

L'*oxyethyltheophylline* détermine, au contraire, et pendant toute la durée de l'expérience, des variations minimes du débit cardiaque (toujours inférieures à 10 %), se situant cependant dans le sens de l'augmentation. La pression artérielle n'est guère influencée ; le rythme cardiaque demeure accéléré pendant l'expérience.

Le travail cardiaque se trouve augmenté dans d'assez faibles proportions.

II. — Débit coronaire. - Taux d'oxygène du sang veineux coronaire

Consommation d'oxygène myocardique

A la lecture des tableaux XLI et XLII, si l'on considère les résultats relatifs aux trois expériences pratiquées avec la *théophylline*, on remarque, à la deuxième minute, une augmentation notable du débit coronaire (en moyenne 48 %), tandis que la pression artérielle montre une baisse moyenne de 3,2 cm Hg, le rythme cardiaque est sensiblement accéléré. A la cinquième minute, les phénomènes sont semblables mais de plus faible amplitude. Au delà de cette période, les réactions sont variables, le débit coronaire se trouvant soit augmenté, soit diminué, la moyenne des résultats montrant une légère augmentation.

Le taux d'oxygène du sang veineux coronaire présente, sous l'influence de la *théophylline*, des variations diverses selon les expériences. Ainsi les mesures faites à la deuxième minute montrent une augmentation légère de la saturation en oxygène (inférieure à un volume), lors de deux expériences, et une diminution plus importante (supérieure à un volume) dans une autre expérience.

A la cinquième minute, les phénomènes sont assez semblables aux précédents. Enfin, au delà de cette période, la saturation du sang coronaire retrouve sensiblement sa valeur initiale.

Quoi qu'il en soit, les chiffres de la différence artério-veineuse connaissent d'étroites variations et les pourcentages d'augmentation de la consommation d'oxygène sont assez voisins de ceux du débit coronaire.

L'influence de l'*oxyéthyltheophylline* sur le débit coronaire se traduit à la deuxième minute par une augmentation moyenne de 38 % ; à ce moment, la pression artérielle enregistre une baisse moyenne de 1,7 cm Hg, le rythme cardiaque étant légèrement accéléré. A la cinquième minute, les phénomènes observés sont sensiblement identiques aux précédents. Plus tard, à la quinzième, à la vingt-cinquième minute, tandis que la pression artérielle demeure abaissée, les variations du débit sont assez irrégulières, tantôt en augmentation, tantôt en diminution, selon les expériences.

L'oxyéthyltheophylline provoque une augmentation du taux d'oxygène du sang veineux coronaire, particulièrement marquée pour les mesures effectuées à la deuxième minute ; la hausse maxima atteignant 2,2 volumes tan-

TABLEAU XLI

THÉOPHYLLINE ET OXY-ÉTHYL-THÉOPHYLLINE. - Débit coronaire - consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
1	13 kg	Théophylline	20		3,6	180	5,1	32		2,44	15,24	4,87	
				2	3	200	5,5	46	+ 43	3,17	14,51	6,67	+ 37
				5	2,4	208	4,9	34	+ 6	2,56	15,12	5,14	+ 6
				15	2,6	196	4,7	32	0	2,44	15,24	4,87	0
				25	2,6	196	4,7	32	0	2,44	15,24	4,87	0
2	12 kg	Théophylline	20		10	156	5	30		3,69	13,79	4,14	
				2	3,4	192	5,7	38	+ 26	2,46	15,02	5,70	+ 38
				5	4	200	4,9	40	+ 33	2,46	15,02	6,00	+ 45
				15	4,2	204	5,1	45	+ 50	2,94	14,54	6,54	+ 58
				25	4	188	5,2	40	+ 33	2,82	14,66	5,86	+ 41
3	10 kg	Théophylline	20		5	172	4,3	16		2,20	15,93	2,54	
				2	2,6	184	5	29	+ 75	2,93	15,20	4,41	+ 73
				5	2	132	4,3	20	+ 25	2,44	15,69	3,14	+ 23
				15	2	100	3,8	13	— 18	2,20	15,93	2,07	— 18
				25	2	80	3,8	12	— 25	2,20	15,93	1,91	— 25
4	8 kg	Oxy-éthylthéo-phylline	22		7,2	144	4,2	12		2,67	14,55	1,75	
				2	5,2	144	4,4	20	+ 66	4,86	12,36	2,47	+ 41
				5	6,2	148	4,7	21	+ 68	4,37	12,85	2,70	+ 54
				15	6,2	156	4,8	16	+ 37	3,16	14,06	2,32	+ 32
				25	5,4	164	5	20	+ 66	3,16	14,06	2,81	+ 60
5	12 kg	Oxy-éthylthéo-phylline	22		8.8	220	4,3	28		3,19	15,26	4,27	
				2	7,4	180	4,4	34	+ 21	4,42	14,03	4,77	+ 11
				5	9	212	3,9	35	+ 25	2,46	15,99	5,60	+ 30
				15	7,6	180	4,4	26	— 7	2,95	15,50	4,03	— 5
				25	6	132	4,2	16	— 42	2,95	15,50	2,48	— 41
6	8 kg	Oxy-éthylthéo-phylline	22		6	128	4,6	11		2,67	15,66	1,72	
				2	4,4	132	4,8	14	+ 27	3,16	16,17	2,12	+ 23
				5	4,4	132	4,8	12	+ 13	2,91	15,42	1,93	+ 11
				15	4	100	4,7	9	— 18	2,43	15,90	1,43	— 16
				25	3,6	108	4,6	8	— 27	2,43	15,90	1,27	— 26

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

dis que la hausse moyenne est de 1,3 volume. A la cinquième minute, l'augmentation apparaît dans deux expériences sur trois, avec une valeur maxima de 1,7 volume. Au delà de cette période, la saturation du sang coronaire est égale ou inférieure à sa valeur initiale.

Ainsi, en ce qui concerne la première période, la plus intéressante, la différence artério-veineuse est quelque peu réduite et les pourcentages de la consommation d'oxygène sont sensiblement inférieurs à ceux se rapportant au débit coronaire.

TABLEAU XLII

MOYENNE DES POURCENTAGES DE VARIATION								
Temps	Théophylline				Oxyéthylthéophylline			
	D	T	DC	CO	D	T	DC	CO
2 mn.	+ 65	+ 25	+ 48	+ 49	+ 6	+ 4	+ 38	+ 31
5 mn.	+ 50	+ 19	+ 21	+ 24	+ 9	+ 11	+ 35	+ 31
15 mn.	+ 9	— 17	+ 10	+ 13	+ 5	+ 7	+ 4	— 3
25 mn.	— 3	— 27	+ 3	+ 5	+ 3	— 2	— 1	— 2

D = débit cardiaque
T = travail cardiaque
DC = débit coronaire
CO = consommation d'oxygène cardiaque.

III. — Efficience cardiaque

A partir des résultats précédents, nous avons déterminé les variations de l'efficience cardiaque pour les temps correspondant aux deuxième, cinquième, quinzième et vingt-cinquième minutes suivant l'injection de la théophylline et de ses dérivés. Il apparaît (tableau XVIII) que deux périodes doivent être distinguées :

une première période (2-5 minutes) où le travail cardiaque étant augmenté (en raison de l'augmentation du débit cardiaque), mais dans des proportions moindres que la consommation d'oxygène myocardique, l'efficience cardiaque se trouve diminuée, sous l'influence de la théophylline et de l'oxyéthylthéophylline ;

une deuxième période (15-25 minutes) où la théophylline entraîne encore une diminution de l'efficience cardiaque (le travail cardiaque se trouve diminué en raison de l'hypotension persistante, alors que la consommation d'oxygène est en hausse légère) et où l'oxyéthylthéophylline provoque au contraire une légère augmentation de l'efficience cardiaque.

Discussion

Si nous voulons comparer les actions respectives de la théophylline et de l'oxyéthylthéophylline, nous sommes amenés à remarquer :

TABLEAU XLIII

THEOPHYLLINE et OXYETHYLTHEOPHYLLINE. — Efficience cardiaque

	Dose mg p. k.	temps mn.	T g-m /mn.	éq. T cal.	C O cm³ /mn.	C O éq. cal.	E	Var. %
Théophylline	20		7430	17,83	3,85	18,5	0,96	
		2	9375	22,5	5,59	17	0,83	— 13
		5	8992	21,58	4,76	22,97	0,94	— 3
		15	6290	15,10	4,49	21,70	0,70	— 28
		25	5401	12,96	4,22	20,34	0,64	— 34
Oxyéthylthéophylline	22		6722	16,13	2,58	12,44	1,29	
		2	7030	16,87	3,12	15,06	1,12	— 13
		5	7520	18,04	3,40	16,43	1,09	— 15
		15	7203	17,28	2,59	12,51	1,33	+ 3
		25	6668	16,00	2,19	10,55	1,52	+ 18

T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn et équivalent calorique)
C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm³/mn et équivalent calorique).
E = efficience cardiaque.

1°) L'augmentation importante du débit cardiaque observée sous l'influence de la théophylline s'oppose aux très faibles variations du débit provoquées par l'oxyéthylthéophylline. Nous retrouvons là cette diminution qui distingue les propriétés générales de ce dérivé de celles de la théophylline :

2°) Ces deux substances déterminent une augmentation du débit coronaire, importante mais assez étroitement limitée dans le temps. L'amplitude de cette hausse est sensiblement de même valeur pour la théophylline et l'oxyéthylthéophylline.

Les variations de la consommation d'oxygène myocardique montrent un parallélisme rigoureux avec celles du débit coronaire ;

3°) En ce qui concerne l'efficience cardiaque, si dans une première période d'observation la théophylline et son dérivé entraînent également une diminution de cet élément, certaines disparités apparaissent dans une période plus tardive ;

4°) Les variations de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire réclament un examen attentif. L'oxyéthylthéophylline provoque une élévation sensible du taux d'oxygène du sang veineux coronaire. Cela tend à prouver que l'augmentation du débit coronaire, certes, représente avant tout une réponse à une demande en oxygène accrue du myocarde (les pourcentages d'augmentation de la consommation myocardique ne sont, en effet, pas éloignés de ceux du débit coronaire), mais laisse apparaître une marge favorable dans l'apport d'oxygène.

Si dans certaines expériences la théophylline augmente très légèrement la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, dans d'autres expé-

riences, au contraire, elle l'abaisse, assez faiblement il est vrai, mais cela n'en est pas moins caractéristique du manque d'oxygène apporté, face à à une demande intensifiée.

L'augmentation du débit coronaire semble alors être une réaction à peine suffisante à satisfaire les besoins du myocarde.

Les résultats obtenus avec la théophylline et son dérivé, l'oxyéthylthéophylline, ne semblent pas répondre à ce que l'on attendait d'une substance coronarodilatatrice ; aussi avons-nous voulu apprécier, dans les mêmes conditions expérimentales, les effets engendrés par une substance dont les propriétés dilatatrices au niveau des vaisseaux coronaires sont bien connues : la Khelline.

KHELLINE

Nous avons étudié l'influence de la Khelline (dose 1 mg par kg) sur le débit et le travail cardiaques, le débit coronaire, la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, la consommation d'oxygène myocardique et enfin l'efficience cardiaque.

Les résultats figurent aux tableaux XLIV, XLV, XLVI ; ils peuvent s'analyser ainsi :

I. — Débit et travail cardiaques

Deux expériences ont été réalisées. A la deuxième minute après l'injection l'augmentation moyenne du débit cardiaque est de 56 %. A ce moment, le rythme cardiaque est accéléré dans la proportion de 15 % en moyenne, tandis que la pression artérielle est, selon l'expérience, soit inchangée, soit abaissée de 1,6 cm Hg. Le travail cardiaque est augmenté de 50 %.

A la cinquième minute, l'augmentation du débit est de 20 % environ ; ensuite, elle est moins importante (13 % et 6 % à la quinzième et à la vingt-cinquième minute). A ce moment, le rythme cardiaque présente sensiblement sa valeur initiale, tandis que dans l'une des expériences, la pression artérielle est abaissée de 2 cm Hg.

A partir de la cinquième minute, les pourcentages moyens du travail cardiaque sont inférieurs à 10 %.

II. — Débit coronaire. - Teneur en oxygène du sang veineux coronaire Consommation d'oxygène myocardique

Trois expériences ont été réalisées. Les variations du débit coronaire provoquées par la Khelline s'expriment par des chiffres impressionnants.

Dans deux expériences sur trois, l'augmentation la plus importante se situe à la première minute suivant l'injection, atteignant jusqu'à la valeur maxima de 438 % ; mais c'est à la deuxième minute que la moyenne des augmentations de débit (relatives aux trois expériences) est la plus élevée : 234 % pour une valeur maxima de 388 % ; à ce moment la pression artérielle enregistre une baisse moyenne de 1,2 cm Hg, le rythme cardiaque variant très peu. A la troisième minute, l'augmentation moyenne du débit est encore de 132 %, mais à la cinquième minute les effets apparaissent fortement diminués, l'augmentation du débit n'est plus que de 45 %. A partir de la quinzième minute et au delà, les variations du flot coronaire sont irrégulières, tantôt en augmentation, tantôt en diminution (une expérience sur trois), mais de toutes façons peu importantes.

Les variations du taux d'oxygène du sang veineux coronaire sont extrêmement intéressantes

A la deuxième minute, on observe une augmentation considérable de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire : la hausse moyenne atteint à ce moment 9,1 volumes pour une valeur maxima de 11,8 volumes. La différence artério-veineuse est réduite de 61 % ; et, malgré l'augmentation du débit coronaire de plus de 200 % (chiffre moyen), la consommation d'oxygène myocardique connaît une très faible variation de 4 % (valeur moyenne).

A la cinquième minute, on observe encore une élévation moyenne du taux d'oxygène du sang veineux coronaire de 3,7 volumes.

Au delà de cette période, les phénomènes cessent d'être remarquables.

III. — **Efficience cardiaque**

A partir des résultats précédents concernant le travail cardiaque et la consommation d'oxygène myocardique, nous avons calculé les variations de l'efficience cardiaque.

A la deuxième minute (cf. tableau XLVI) l'efficience est augmentée de 45 %. A la cinquième et à la quinzième minute, les variations de l'efficience cardiaque sont minimes.

Discussion — Conclusions

Nous pouvons résumer ainsi l'action de la Khelline :

D'une part, une augmentation du débit cardiaque et, à un moindre degré, du travail cardiaque, de brève durée ; d'autre part, une augmentation du débit coronaire extrêmement importante, une augmentation aussi très importante de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire, une réduc-

TABLEAU XLIV

KHELLINE. - Débit cardiaque et travail cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R	A.V.	C.P.	D	% Var.	T	% Var.
1	8,5 kg	Khelline	1		18	132	3.87	62	1606		4148	
				2	16,4	160	2,42	65	2706	+ 68	6367	+ 53
				5	16	124	2,90	62	2144	+ 33	4852	+ 17
				15	16	120	3,15	59	1863	+ 16	4277	+ 3
				25	16	120	3,63	62	1712	+ 6	3930	— 5
2	8 kg	Khelline	1		16	136	3,39	72	2117		4860	
				2	16	148	2,66	82	3082	+ 45	7076	+ 45
				5	15,4	136	3,39	76	2235	+ 6	4939	0
				15	16	136	3,87	90	2325	+ 10	5338	+ 10
				25	16,4	132	3,39	76	2235	+ 6	5259	+ 8

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; A.V. = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.P. = consommation d'oxygène pulmonaire (cm^3/mn) ; D = débit cardiaque (cm^3/mn) ; T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn).

TABLEAU XLV

KHELLINE. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
1	10 kg				6,4	184	4	20		2,93	13,73	2,74	
		Khelline	1	1	3,6	188	3,8	24	+ 20				
				2	4,6	168	5,2	56	+ 180	11,53	5,13	2,87	+ 5
				3	5,2	172	4,7	36	+ 80				
				5	5,4	172	4,2	32	+ 60	6,67	9,99	3,20	+ 16
				10	4	172	4	16	— 20				
				15	4	180	3,9	16	— 20	2,20	14,46	2,31	— 15
				20	4,2	176	3,9	17	— 15				
				25	5	172	3,9	16	— 20	2,20	14,46	2,31	— 15
2	8 kg				6,6	140	2,8	18		2,44	14,60	2,63	
		Khelline	1	1	6,6	160	4	96	+ 423				
				2	5,6	152	4	98	+ 388	13,82	3,22	2,83	+ 7
				3	6	152	3,3	44	+ 144				
				5	7	140	2,8	24	+ 33	5,74	11,3	2,71	+ 3
				10	7,4	140	2,9	21	+ 16				
				15	7	148	2,9	20	+ 11	2,32	14,72	2,94	+ 12
				20	7	152	3	21	+ 16				
				25	6	152	3	18	0				
3	9 kg				5,6	152	3	17		2,46	14,82	2,519	
		Khelline	1	1	4,4	152	3,3	46	+ 170				
				2	4	152	3,5	40	+ 135	9,96	6,32	2,528	+ 1
				3	4	152	3,5	34	+ 100				
				5	4,2	152	3,5	25	+ 47	6,43	10,85	2,712	+ 8
				10	5	160	3,5	22	+ 29				
				15	4,8	160	3,5	22	+ 29	3,18	14,10	3,102	+ 23
				20	4,2	160	3,3	18	+ 5				
				25	3,6	160	3,3	18	+ 5	2,34	14,94	2,689	+ 6

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm^3/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn).

TABLEAU XLVI

MOYENNE DES POURCENTAGES DE VARIATION						
Produits	Dose mg p.k.	t mn	D	T	D c	C.O.
Khelline	1	2	+ 56	+ 49	+ 234	+ 4,5
		5	+ 19	+ 8	+ 47	+ 9
		15	+ 13	+ 6	+ 7	+ 7.5
		25	+ 6	+ 15		

D = débit cardiaque — D c = débit coronaire
T = travail cardiaque — C O = consommation d'oxygène cardiaque

KHELLINE. - Efficience cardiaque

Produits	Dose mg p.k.	t mn	T g-m/ mn	éq. cal.	C.O. cm^3/ mn	C.O. éq. cal.	E	% Var.
Khelline	1		4504	10,81	2,631	12,85	0,841	
		2	6721	16,13	2,744	13,24	1,218	+ 45
		5	4895	11,74	2,875	13,87	0,846	0
		15	4807	11,53	2,786	13,44	0,857	+ 2

T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn et équivalent calorique).
C. O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn et équivalent calorique).
E= efficience cardiaque.

tion de la différence artério-veineuse, une très faible variation de la consommation d'oxygène myocardique, une augmentation notable, puis légère de l'efficience cardiaque.

Or, il est légitime d'attendre d'un vasodilatateur coronarien, au sens thérapeutique du terme, d'une part qu'il accroisse considérablement le flot coronaire, mais d'autre part que les variations de la consommation d'oxygène myocardique, qu'il détermine, laissent persister un important excès d'oxygène éventuellement utilisable ; autrement dit, que cet apport sanguin supplémentaire favorise au maximum l'oxygénation du myocarde. La Khelline paraît donc bien répondre à de telles exigences.

A la suite de ces résultats, il est alors possible d'opposer :

— D'une part, l'action coronaro-dilatatrice des substances analytiques, telles que la théophylline et ses dérivés, pour lesquelles l'augmentation du débit coronaire ne s'accompagne pas d'une élévation de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire. Cette augmentation du débit apparaît comme la conséquence de l'accroissement des besoins métaboliques du myocarde, entraîné par l'action stimulante cardiaque. Ces substances diminuent par ailleurs l'efficience cardiaque.

D'autre part, l'action coronaro-dilatatrice d'une substance telle que la Khelline, pour laquelle l'augmentation du débit coronaire s'accompagne d'une élévation considérable de la saturation en oxygène du sang

veineux coronaire. Cette augmentation du débit pouvant dans ce cas rendre compte d'une action vasodilatatrice directe. L'efficience cardiaque est, en outre, augmentée sous l'influence de la Khelline.

Nous ne croyons pas pouvoir mieux terminer ce chapitre qu'en citant cette phrase de E.-L. Foltz (28) : « An estimation of the probable therapeutic value of a coronary vasodilator drug requires more information than simple measurement of coronary blood flow and arterial pressure ».

CHAPITRE VII

STEROIDES ANESTHESIQUES

HYDROXYDIONE

Dans le domaine des anesthésiques, nous avons étudié une substance dont la connaissance est relativement recente : le succinate sodique de 21 - hydroxyprégnandione (Hydroxydione) spécialisé sous le nom de Viadril. C'est le premier stéroïde narcotique introduit dans la pratique anesthésiologique.

A la suite des travaux de H. Selye en 1941 (98) mettant en évidence l'action narcotique de certains stéroïdes, Laubach, P'An et Rudel (61) ont montré que le 21 hydroxyprégnandione provoquait l'anesthésie chez la Souris, le Rat, le Chien. P'An, Gardocki et leurs collaborateurs (90) précisèrent certaines propriétés de cette substance. Gordan (40) publia les résultats de son emploi chez l'Homme.

En France, H. Laborit, P. Huguenard et leurs collaborateurs (50, 59, 60) ont apporté les premieres études expérimentales et cliniques. Ces auteurs remarquent chez le Chien, notamment, l'absence d'action végétative importante, la présence d'une baisse passagère de la pression artérielle et d'une accélération du rythme cardiaque à la suite d'une injection intraveineuse rapide. L'influence respiratoire, qui ne sera pas retrouvée chez l'Homme, leur semble assez considérable chez le Chien et tout particulièrement le Chien chloralosé.

Les mêmes auteurs reconnaissent, chez l'Homme, ce narcotique à peu près complètement dénué d'effets secondaires, à l'exception d'un certain degré d'hypotension. Ce phénomène est signalé lors de publications ultérieures, notamment par Deligne (17), Dent (18), Howland (49).

Plus récemment, Cahn, Georges et Pierre (9) ont apporté des précisions intéressant les propriétés narcotiques de cette substance. En 1957,

Das et Arora (14) ont confirmé l'influence de l'Hydroxydione sur la pression artérielle et le rythme cardiaque du Chien anesthésié, mais observent sur la préparation cœur-poumon du Chien une certaine diminution du débit cardiaque ; E.-H. Greisheimer et ses collaborateurs (43) ont situé les effets cardiovasculaires de l'Hydroxydione par rapport à ceux des anesthésiques les plus couramment utilisés.

L'étude portera ici sur l'influence de l'Hydroxydione sur le débit et le travail cardiaque, le débit coronaire, la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, la consommation d'oxygène myocardique et enfin sur l'efficience cardiaque.

L'Hydroxydione a été administré par voie intraveineuse à la dose de 0,01 g par kg, injectée en 30 secondes environ. Voici les résultats que nous avons obtenus, relatifs aux différentes déterminations.

I. — **Débit et travail cardiaques**

Quatre expériences ont été réalisées. Les résultats figurent au tableau XLVII et sont résumés dans le tableau XLIX. Les mesures ont été effectuées aux temps suivants : 2, 5, 15 et 25 minutes après l'injection d'Hydroxydione. A la deuxième minute (cf. tableau XLVII) sur trois expériences où le débit cardiaque a été mesuré à ce moment, on a enregistré une seule fois une diminution importante du débit (39 %) ; dans les deux autres cas, les variations sont minimes. A la cinquième minute, lors de deux essais, la dépression respiratoire fut trop intense pour permettre une détermination valable du débit cardiaque ; dans les deux autres cas, celui-ci se montre nettement diminué (28 % de moyenne).

Pendant les cinq premières minutes, en dehors des cas d'arrêt prolongé de la respiration, la pression artérielle enregistre une baisse ne dépassant jamais 2 cm Hg, le rythme cardiaque se trouve soit inchangé, soit légèrement ralenti.

A la quinzième minute et à la vingt-cinquième minute, les déterminations du débit cardiaque ont été effectuées lors de chaque expérience. Elles montrent une diminution du débit toujours très importante, dépassant parfois 45 % ; la baisse moyenne du débit est de 25 % à la quinzième minute, de 32 % à la vingt-cinquième minute.

Pour ces deux périodes, les variations de la pression artérielle n'excèdent jamais 1 cm Hg, le rythme cardiaque se trouve peu modifié. Dans une expérience, nous avons mesuré le débit cardiaque à la quarantième minute. Il est apparu en baisse de 11 % par rapport à sa valeur initiale.

Le travail cardiaque se trouve diminué dans des proportions importantes, en raison de la diminution du débit cardiaque, malgré les faibles variations de la pression artérielle. Pour les temps de quinze et vingt-cinq

TABLEAU XLVII

HYDROXYDIONE. - Débit cardiaque et travail cardiaque												
N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R	A.V.	C.P.	D	% Var.	T	% Var.
1	11 kg				14	156	2,44	86.3	3580		7190	
		Hydroxydione	10	2	13,4	148	3,17	69	2176	— 39	4184	— 42
				5	12,8	148	3,17	76	2451	— 31	4500	— 37
				15	13,6	156	4,08	79,4	1946	— 45	3796	— 47
				25	14	156	4,08	91.5	2240	— 37	4500	— 47
2	8 kg				12	140	2,70	60,4	2237		3852	
		Hydroxydione	10	2	12,4	140	2,70	60,4	2237	0	4069	+ 6
				5				apnée				
				15	11,4	140	3,43	53,5	1560	— 30	1636	— 58
				25	12	160	4,90	58,7	1197	— 46	2061	— 46
3	9 kg				17	132	4,86	65,6	1351		3292	
		Hydroxydione	10	2	17	132	4,86	62,1	1277	— 5	3112	— 5
				5	15	128	4,13	41,3	1000	— 25	2152	— 35
				15	16	136	4,86	62,1	1277	— 5	2932	— 11
				25	16	128	6,12	62,1	1014	— 25	2328	— 29
4	10 kg				9,8	156	5,10	65,6	1286		1808	
		Hydroxydione	10	5				apnée				
				15	9,2	132	6,08	60,4	1000	— 22	1320	— 27
				25	9,4	136	6,20	62,2	1000	— 22	1349	— 25
				40	9,2	132	5,47	62,2	1137	— 11	1500	— 17

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; A.V. = différence artério-veineuse en oxygène (vol. %) ; C.P. = consommation d'oxygène pulmonaire (cm^3/mn) ; D = débit cardiaque (cm^3/mn) ; T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn).

minutes, où la moyenne des résultats repose sur les plus nombreux essais, la diminution du travail cardiaque est de 35 % (variation moyenne)

II. — Débit coronaire. - Saturation en oxygène du sang veineux coronaire Consommation d'oxygène myocardique

Trois expériences ont été réalisées dont les résultats figurent au tableau XLVIII et sont résumés dans le tableau XLIX.

Il convient tout d'abord de remarquer que, lors de ces différents essais, d'une part la pression artérielle n'enregistre que des variations faibles ne dépassant jamais 1 cm Hg, d'autre part, le rythme cardiaque demeure pratiquement inchangé au cours de deux essais et montre une légère diminution dans le troisième.

L'analyse du débit coronaire nous montre successivement

Expérience 1 : après une légère diminution contemporaine de l'hypotension suivant immédiatement l'injection d'Hydroxydione, le débit coronaire ne présente que des variations minimes, orientées dans le sens d'une augmentation et cela jusqu'à la trentième minute où se termine l'expérience.

Expérience 2 : pendant les trois premières minutes suivant l'injection, la diminution du flot coronaire qui se manifeste, n'excède pas 15 %, la pression artérielle subit pendant cette période une baisse voisine de 1 cm Hg. Au delà de cette période, le débit coronaire revient à sa valeur initiale pour quelque temps, puis augmente légèrement (10 %) vers la fin de l'expérience.

Experience 3 : si, dans les deux premières minutes, on observe des variations minimes du flot coronaire, à partir de la troisième minute, la diminution est importante atteignant 35 % ; à ce moment, le seul fait notable d'autre part, est un certain ralentissement du rythme cardiaque. La diminution du débit coronaire est encore de 23 % à la quinzième minute, de 20 % à la vingtième minute, pour n'être plus que de 10 % à la quarantième minute.

La moyenne des résultats relatifs aux trois experiences laisse apparaître une diminution de flot coronaire, dont l'amplitude n'excède que 14 %. Le taux d'oxygène du sang veineux coronaire se trouve généralement abaissé après injection d'Hydroxydione ; cette baisse est cependant assez faible, n'excédant jamais un volume.

La différence artério-veineuse se trouve en fait peu affectée et les variations de la consommation d'oxygène myocardique sont orientées dans le même sens et ont sensiblement la même amplitude que celles du débit coronaire, ce qui aboutit, compte tenu de la moyenne des résultats, à une faible diminution de la consommation d'oxygène n'excédant pas 10 % de la valeur initiale.

TABLEAU XLVIII

HYDROXYDIONE. - Débit coronaire et consommation d'oxygène cardiaque

N°	p	Produit	Dose mg p.k.	t	P.A.	R.	a.v.	D c	% Var.	Sco	d-AV	C.O.	% Var.
1	15,5 kg	Hydroxydione	10		6	100	2,6	28		3,78	14,06	3,936	
				1	5	100	2,6	26	— 7				
				2	6	100	2,6	28	0	3,78	14,06	3,936	0
				3	6,2	100	2,6	28	0				
				5	6	100	2,6	30	+ 7	3,66	14,18	4,254	+ 8,2
				10	6,2	100	2,6	30	+ 7				
				15	6	100	2,6	30	+ 7	3,66	14,18	4,254	+ 8,2
				20	6	100	2,6	28	0				
				25	6,2	100	2,6	29	+ 3	3.54	14,30	4,147	+ 5,4
				30	6,2	100	2,6	29	+ 3				
				40	6,2	100	2,6	29	+ 3				
2	9,5 kg	Hydroxydione	10		5,6	115	2,7	28		3,42	14,18	3,970	
				1	4,6	125	2,5	25	— 10				
				2	4	120	2,7	24	— 14	3,18	14,42	3,460	— 12
				3	5	115	2,7	26	— 7				
				5	5,6	110	2,7	28	0	3,30	14,30	4,00	0
				10	5,6	110	2,7	29	+ 3,5				
				15	6	110	2,7	28	0	3,06	14,54	3,831	— 3,5
				20	6,2	110	2,7	31	+ 10				
				25	6	110	2,7	27	+ 10	3,06	14,54	4,507	+ 12
3	12 kg	Hydroxydione	10		8	180	3,4	34		4,12	12,95	4,403	
				1	8	172	3,5	32	— 5,8				
				2	8	172	3,5	32	— 5,8	3,89	13,19	4,220	— 4
				3	9	160	3,2	22	— 35				
				5	8,6	160	3,3	22	— 35	3,28	13.79	3,033	— 35
				10	8,6	160	3,5	24	— 29				
				15	9	172	3,5	26	— 23	3,40	13,67	3,554	— 19
				20	8,6	164	3,5	27	— 20				
				25	8	164	3,5	27	— 20	3,40	13,67	3,690	— 16
				30	7	160	3,5	28	— 17				
				40	5	164	3,5	30	— 11				

p = poids du chien ; t = temps (en minutes) après l'injection ; a.v. = amplitude ventriculaire (cm) ; P.A. = pression artérielle (cm Hg) ; R = rythme cardiaque par minute ; D c = débit coronaire (cm³/mn) ; Sco = teneur en oxygène du sang veineux coronaire (vol. %) ; d-AV = différence artério-veineuse en oxygène (vol %) ; C.O = consommation d'oxygène cardiaque (cm³/mn).

III. — Efficience cardiaque

A partir des résultats précédents nous avons déterminé les variations de l'efficience cardiaque sous l'influence de l'Hydroxydione. Si l'on considère la moyenne des résultats, on remarque la diminution du travail cardiaque beaucoup plus considérable que celle de la consommation d'oxygène myocardique, l'efficience cardiaque devra être donc en baisse.

C'est ce que nous avons précisé par le calcul pour les périodes correspondant à la quinzième et à la trentième minute après l'injection (cf. tableau L).

Ainsi la diminution de l'efficience cardiaque apparaît importante, atteignant une valeur de 36 % pour les deux périodes où elle a été déterminée.

Discussion.

Après l'analyse des résultats obtenus, il est possible de faire quelques commentaires :

1°) La diminution du débit cardiaque sous l'influence de l'Hydroxydione est importante ; décelable à partir des premières minutes, elle est particulièrement marquée aux alentours de la quinzième et de la vingt-cinquième minute ; elle demeure encore sensible à la quarantième minute après l'injection.

Il est intéressant de remarquer qu'une telle baisse du débit cardiaque s'observe, tandis que la pression artérielle et le rythme cardiaque ne montrent pratiquement aucune variation. Cela laisse supposer l'existence, sous l'influence de l'Hydroxydione, d'un phénomène de redistribution de la masse sanguine aux différents niveaux du système vasculaire. Ces faits sont à rapprocher de ceux observés par Nash, David et Woodbury (87) lors de l'anesthésie intra-veineuse au pentobarbital chez le Chien ; la diminution du débit cardiaque est notable, tandis que la pression artérielle ne connaît que de très faibles variations.

Un tel état de choses : diminution importante du débit cardiaque, avec maintien constant des « signes cardio-vasculaires périphériques » (pression artérielle rythme cardiaque) en raison des éventualités possibles, semble, du point de vue anesthésiologique, devoir retenir l'attention.

2°) Les variations du débit coronaire sont relativement de faible amplitude ; elles se manifestent par une diminution. La pression artérielle et le rythme cardiaque ne variant pas, il semble que ce soit la baisse du débit cardiaque qui explique cette diminution du flot coronaire (on sait cependant, c'est là une donnée classique, que la corrélation entre les deux facteurs est généralement assez lâche).

TABLEAU XLIX

MOYENNE DES POURCENTAGES DE VARIATION						
Produits	Dose mg p.k.	t mn	D	T	D c	C.O.
Hydroxydione	10	2	— 14,5	— 13,5	— 7	— 5
		5	— 26	— 36	— 9	— 9
		15	— 25	— 35	— 5	— 4,7
		25	— 32	— 35	— 2,3	0

D = débit cardiaque
T = travail cardiaque
D c = débit coronaire
C.O. = consommation d'oxygène cardiaque.

TABLEAU L

EFFICIENCE CARDIAQUE								
Produits	Dose mg p.k.	t mn	T g-m/ mn	T éq. cal.	C.O. cm^3/ mn	C.O. éq. cal.	E	% Var.
Hydroxydione	10		4035	9,68	4,103	19,80	0,488	
		15	2421	5,81	3.880	18,72	0,310	— 36,5
		25	2560	6,14	4.115	19,85	0,308	— 36,8

T = travail cardiaque (gramme-mètre/mn et équivalent calorique).
C. O. = consommation d'oxygène cardiaque (cm^3/mn et équivalent calorique)
E = efficience cardiaque.

La saturation en oxygène du sang veineux coronaire se trouve légèrement abaissée, mais néanmoins la consommation d'oxygène diminue dans des proportions sensiblement parallèles à celles du débit coronaire. Toutefois, cette valeur de la consommation d'oxygène myocardique demeure encore trop élevée par rapport au travail cardiaque fourni et l'efficience cardiaque est abaissée.

Conclusion

A la suite d'administration d'une dose unique (0,01 g par kg) de succinate sodique de 21 — hydroxyprégnandione (Hydroxydione) au Chien chloralosé, nous avons observé :

— une diminution importante du débit cardiaque ;

— des variations du débit coronaire généralement orientées dans le sens d'une diminution ; un léger affaiblissement de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, permettant cependant une baisse de la consommation d'oxygène myocardique ;

— enfin, une diminution de l'efficience cardiaque.

CONCLUSIONS GENERALES

Nous nous sommes proposés dans ce travail d'apprécier certains aspects dynamiques et énergétiques de l'action exercée dans le domaine cardiaque par diverses substances choisies dans différentes séries pharmacodynamiques. Nous avons, en effet, étudié leur influence sur les éléments suivants : débit et travail cardiaques d'une part, débit coronaire, teneur en oxygène du sang veineux coronaire, consommation d'oxygène cardiaque d'autre part, enfin efficience cardiaque, celle-ci représentant le rapport entre le travail fourni et l'oxygène consommé.

Cette étude a été effectuée sur le Chien anesthésié au chloralose, dans des conditions expérimentales pour lesquelles nous apporterons deux précisions : le débit cardiaque était déterminé selon la méthode de Fick ; le débit coronaire était apprécié par mesure volumétrique directe après cathétérisme du sinus coronaire, technique permettant le prélèvement du sang veineux coronaire et l'analyse de sa teneur en oxygène.

Nous exposerons successivement l'essentiel des résultats figurant dans ces divers domaines, l'action des représentants de différents groupes pharmacodynamiques.

SYMPATHOMIMETIQUES

Nous avons rappelé en avant-propos les résultats d'essais intéressant l'influence sur la circulation coronaire, de l'adrénaline administrée selon des doses allant de 0,5 à 20 microg. De tels essais ont montré une étroite corrélation entre les variations du débit coronaire et les variations de la pression artérielle. Il a été remarqué, d'autre part, que l'augmentation du débit coronaire apparaît sensiblement de même importance, pour un même degré de hausse tensionnelle, soit que celle-ci ait été provoquée par l'adrénaline, soit qu'elle connaisse une origine mécanique, par occlusion de l'aorte thoracique descendante. Les conditions d'expériences ont permis d'apprécier l'influence de l'adrénaline sur le flot coronaire, elles ne permettent pas de préciser son influence sur la vasomotricité coronaire.

I. — *La première partie* de l'étude consacrée aux substances du groupe des sympathomimétiques envisageait l'influence de certaines d'entre elles,

couramment utilisées en thérapeutique (*amphétamine, éphédrine, nor-éphédrine, pholédrine, méphétédrine, néosynéphrine*) et de la *sérotonine*.

Nous avons observé :

1°) une augmentation du *débit cardiaque*, variable selon les drogues, pour des doses de chacune d'elles provoquant sensiblement le même degré d'hypertension. Cette augmentation était présente dans toutes les expériences (sauf dans le cas de la néosynéphrine et de la sérotonine). Un tel effet peut être tenu pour la manifestation d'une action stimulante myocardique s'ajoutant à l'action vasopressive de ces substances ;

2°) une augmentation du *débit coronaire* ; très importante dans tous les cas (l'action prédominante étant celle de la sérotonine). Les variations du taux d'oxygène du sang veineux coronaire permettent de distinguer trois formes de réactions :

La première réaction (amphétamine, éphédrine, nor-éphédrine, pholédrine, méphétédrine) se résume dans la baisse ou le maintien constant de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire lors de l'augmentation du débit. Une faible variation de la différence artério-veineuse s'ensuit, qui entraîne une étroite corrélation entre les chiffres exprimant l'augmentation de la consommation d'oxygène. Les variations du débit coronaire apparaissent alors comme ayant été étroitement commandées par la consommation d'oxygène myocardique.

La deuxième réaction se manifeste avec la néosynéphrine, qui provoque une légère augmentation de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire. Elle fait, en quelque sorte, transition avec la troisième modalité réactionnelle présentée de façon nette par la sérotonine, à savoir une élévation du taux d'oxygène du sang veineux coronaire, tandis que le débit coronaire s'amplifie, la différence artério-veineuse est fortement réduite, entraînant des écarts considérables entre les variations de la valeur de la consommation d'oxygène myocardique et celles du débit coronaire. Il peut donc s'agir, dans ce cas, d'une réaction vasomotrice, vasodilatatrice coronaire provoquée par la sérotonine.

3°) une diminution de l'*efficience cardiaque* sous l'influence des substances suivantes : amphétamine, éphédrine, nor-éphédrine, méphétédrine, sérotonine.

Nous n'avons pas observé de diminution de l'efficience (mais avec certaines réserves) dans le cas de la néosynéphrine.

II. — *La deuxième partie* étudiait l'influence de l'*éphédrone* et de deux de ses dérivés, l'*oxyéphédrone* et la *méthoxyéphédrone*, afin de voir si les éléments de la dynamique cardiaque ainsi déterminés faisaient apparaître certaines différences d'action en fonction des modifications de la formule chimique.

Nous avons observé :

1°) une augmentation du *débit cardiaque*, toujours importante et de valeur assez voisine pour chacun de ces corps. Chez l'animal atropinisé, pour éliminer la bradycardie réflexe, les hausses du débit cardiaque sont en rapport direct avec la tachycardie apparue dans ces conditions et variable selon le dérivé envisagé.

D'autre part, la méthoxyéphédrone provoque chez le Chien sous narcose barbiturique (pentobarbital) une très importante augmentation du débit cardiaque, qui confirme son activité stimulante cardiaque ;

2°) une augmentation du *débit coronaire*. Cette augmentation de valeur élevée montre peu de différence d'un dérivé à l'autre. L'irrigation accrue du myocarde satisfait favorablement les besoins de celui-ci comme en témoigne la légère élévation de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, observée dans certains cas ;

3°) des variations de l'*efficience cardiaque* pouvant se résumer ainsi : dans une première phase, les trois dérivés diminuent également l'efficience cardiaque, tandis que dans une période plus tardive, l'éphédrone diminue l'efficience, l'oxyéphédrone l'influence peu et la méthoxyéphédrone augmente l'efficience cardiaque.

Ces résultats, de même que ceux obtenus dans d'autres domaines, montrent que les propriétés pharmacodynamiques sont relativement peu modifiées à la suite de l'introduction d'un groupement OH ou OCH^3 dans la formule de l'éphédrone.

ADRENOLYTIQUES

L'étude de l'action des substances de ce groupe connaissait des objectifs assez limités .

1. — Il s'agissait, d'une part, d'apprécier et de comparer l'action de deux dérivés de la phénothiazine : la *clorpromazine* et l'*acépromazine*. Nous avons observé avec chacune de ces substances :

1°) une diminution du *débit cardiaque* particulièrement marquée dans une période assez éloignée du moment de leur administration ;

2°) des variations irrégulières du *débit coronaire*, augmentation ou diminution du débit semblant être en corrélation avec les variations du rythme cardiaque. La teneur en oxygène du sang veineux coronaire ne montre pas de changement important de sa valeur. Les variations de la consommation d'oxygène cardiaque sont parallèles aux variations du débit coronaire ;

3°) une diminution de l'*efficience cardiaque*, sensiblement égale d'une substance à l'autre.

II. — Il s'agissait d'autre part d'établir quelques données relatives à l'influence de l'*Ilidar* dans le domaine de la circulation coronaire. Les variations du débit coronaire observées, tantôt augmentation, tantôt diminution, nettement en rapport avec les variations du rythme cardiaque, nous ont paru représenter une adaptation rigoureuse de la circulation coronaire aux besoins de l'activité cardiaque

Ainsi, les adrénolytiques, que nous avons étudiés (clorpromazine, acépromazine et Ilidar), n'ont pas paru exercer une influence directe sur la vasomotricité coronarienne. Les variations du débit coronaire semblent correspondre aux nécessités du métabolisme myocardique.

GLUCOSIDES DIGITALIQUES — SPARTEINE

Les glucosides digitaliques (digitaline, digoxine, adonidoside, ouabaïne) ont été administrés selon deux séries de doses, les unes faibles, calculées comme devant correspondre aux doses thérapeutiques, les autres, doses fortes, étant relativement voisines des doses subtoxiques.

1°) Pour les doses faibles, nous n'avons observé que de minimes variations du *débit cardiaque* dans le sens d'une diminution. Pour les doses fortes, nous avons remarqué, sans doute de façon variable selon la drogue envisagée, l'importante diminution du débit cardiaque, action classique des glucosides digitaliques.

La diminution du débit cardiaque entraine de façon générale, malgré la hausse de pression artérielle, un fléchissement de la valeur du travail cardiaque.

2°) L'administration de doses faibles de glucosides digitaliques ne semble pas avoir de répercussion sur la circulation coronaire. En ce qui concerne les doses fortes, nous avons observé sous l'influence des différents glucosides des variations du *débit coronaire* particulières à chacun d'eux : diminution, puis augmentation dans le cas de la digitaline ; diminution dans le cas de la digoxine ; augmentation dans le cas de l'ouabaïne ; variations minimes dans le cas de l'adonidoside. La teneur en oxygène du sang veineux coronaire présente d'assez faibles variations sous l'influence des différents glucosides.

Ces résultats permettent de penser que les glucosides digitaliques n'ont pas d'action vasomotrice au niveau de la circulation coronaire et que les variations du débit coronaire qu'ils déterminent sont l'expression de l'adaptation nécessaire de l'irrigation du myocarde aux besoins de cet organe.

3°) Les doses faibles des glucosides étudiés n'ont pas d'incidence significative sud l'*efficience cardiaque*, car le cœur, dans nos conditions expéri-

mentales, est normal ; quant aux doses fortes, elles offrent les résultats suivants : face à une diminution du travail cardiaque, la consommation d'oxygène est, soit légèrement diminuée, soit même considérablement augmentée, l'efficience cardiaque se trouve donc ainsi diminuée. La baisse de l'efficience atteint un pourcentage élevé, variable selon les glucosides et le moment de la détermination. Ceci paraît déjà la conséquence d'un effet toxique.

La *sparteine* provoque une diminution du *débit cardiaque* (plus ou moins marquée selon la dose administrée). Ce phénomène s'ajoutant à la baisse de la pression artérielle entraîne une diminution du travail cardiaque.

Une diminution de la valeur du *débit coronaire* a été observée, ainsi qu'une baisse légère de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire. La consommation d'oxygène cardiaque montre ainsi une diminution. Les variations relatives du travail cardiaque et de la consommation d'oxygène cardiaque entraînent une amélioration de l'*efficience cardiaque*.

Il est possible de mettre en regard les deux séries de résultats : d'une part, les glucosides digitaliques (digitaline, digoxine, adonidoside, ouabaïne) nous ont montré qu'ils diminuent moins la consommation d'oxygène myocardiaque qu'ils ne diminuent le travail cardiaque, abaissant ainsi la valeur de l'efficience cardiaque ; d'autre part, la spartéine qui, au contraire, diminue la consommation d'oxygène cardiaque plus qu'elle ne diminue le travail cardiaque, élève ainsi la valeur de l'efficience cardiaque.

Ainsi, pour les doses de ces substances auxquelles on observe les actions pharmacodynamiques classiques, dans ces conditions expérimentales identiques, nous n'avons pas reconnu d'analogie d'action entre le groupe des glucosides digitaliques et la spartéine.

ANTIFIBRILLANTS

L'analyse des effets de la *quinidine* nous a permis de constater :

1°) Sur le *débit cardiaque*, cet alcaloïde possède une action biphasique ; après une période brève où l'augmentation du débit est assez importante, celui-ci enregistre un abaissement au-dessous de sa valeur intiale.

2°) Les réactions intéressant le *débit coronaire* ont été différentes selon la dose administrée : pour une dose influençant faiblement la pression artérielle, on observe une augmentation persistante du débit coronaire et d'autre part une augmentation simultanée de la consommation d'oxygène cardiaque. Une dose déterminant une nette hypotension entraîne une baisse du débit coronaire et une diminution de la consommation d'oxygène cardiaque.

3°) *L'efficience cardiaque*, sous l'infuence de la quinidine, se trouve, dans une première période de courte durée, peu affectée ou augmentée, selon la dose administrée ; plus tardivement, l'efficience cardiaque est diminuée de façon marquée. Cependant, les doses fortes diminuent moins l'efficience que les faibles. Ces doses correspondent, en poids, bien qu'administrées par voie intraveineuse, sensiblement à celles utilisées en clinique.

CORONARO - DILATATEURS

I. — Nous avons étudié et comparé l'action de la *théophylline* et d'un de ses dérivés l'*oxyéthylthéophylline* :

1°) L'augmentation importante du *débit cardiaque* observée sous l'influence de la théophylline s'oppose aux très faibles variations du débit provoquées par l'oxyéthylthéophylline.

Le travail cardiaque, qui, dans un premier temps, se trouve augmenté par les deux substances, voit dans une deuxième période sa valeur nettement diminuée par la théophylline en raison de l'hypotension persistante.

2°) Les deux substances déterminent une augmentation du *débit coronaire*, importante mais assez limitée dans le temps ; l'amplitude de cette hausse est sensiblement de même valeur pour chacune d'elles.

La théophylline entraîne rarement une élévation, le plus souvent une baisse de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, tandis que l'oxyéthylthéophylline provoque généralement une hausse de cette valeur ; ces phénomènes sont d'assez faible amplitude. Dans les deux cas, les variations de la consommation d'oxygène cardiaque représentent une importante augmentation et montrent un parallélisme étroit avec les variations du débit coronaire.

3°) L'influence sur *l'efficience cardiaque* apparaît quelque peu différente d'une substance à l'autre selon le moment de la détermination. Dans une première période la valeur de l'efficience est également diminuée par les deux dérivés ; plus tardivement, tandis que la théophylline accroît cette diminution, l'oxyéthylthéophylline entraîne une légère élévation de l'efficience cardiaque.

II. — Les résultats de l'action de la *Khelline* que nous avons observés peuvent se résumer ainsi : d'une part, une augmentation du *débit cardiaque* et à un moindre degré du travail cardiaque, de brève durée ; d'autre part, une augmentation du *débit coronaire* extrêmement importante, une augmentation aussi très importante de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire, une réduction de la différence artério-veineuse, une très faible variation de la consommation d'oxygène myocardique.

Une augmentation notable, puis légère, de l'*efficience cardiaque*.

STEROIDES ANESTHESIQUES

Dans la série des anesthésiques, nous avons étudié le succinate sodique de 21 - hydroxyprégnandione (Hydroxydione - Viadril). A la suite de l'administration d'une dose unique de cette substance nous avons observé :

1°) Une diminution importante du *débit cardiaque* ; elle est particulièrement marquée aux environs de la vingtième minute et demeure encore sensible à la quarantième minute, après le moment de l'administration. Une telle baisse du débit se manifeste tandis que la pression artérielle et le rythme cardiaque ne montrent que des variations minimes.

2°) Des variations du *débit coronaire* généralement orientées dans le sens d'une diminution et un léger affaiblissement de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire.

3°° Une diminution de l'*efficience cardiaque*. L'Hydroxydione diminue moins la consommation d'oxygène cardiaque qu'elle n'abaisse la valeur du travail cardiaque.

⁂

Nous voudrions, avant de conclure, insister sur une notion dont l'importance nous a paru s'imposer tout au long de ce travail, à savoir d'associer à la détermination des variations du débit coronaire sous l'influence d'une substance médicamenteuse, la détermination des variations simultanées de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire, de la différence artério-veineuse coronaire en oxygène permettant ainsi de connaître les variations de la consommation d'oxygène cardiaque.

En effet, les *seules variations du débit coronaire nous renseignent incomplètement sur ce que représentent les modifications intervenues au niveau de la circulation coronaire.*

Dans le cas d'une substance hypertensive, par exemple, la connaissance de l'ensemble de ces éléments peut nous indiquer si l'augmentation du débit coronaire correspond à une adaptation rigoureuse aux besoins accrus du myocarde — la teneur en oxygène du sang veineux coronaire demeure

alors constante et la consommation d'oxygène cardiaque évolue parallèlement au débit coronaire — s'il a fallu "puiser" dans la réserve en oxygène du sang veineux coronaire déjà très faible dans les conditions normales ; enfin, si l'augmentation du débit coronaire dépasse les besoins et l'on peut alors parler de vasodilatation.

D'autre part, cette notion permet de considérer dans quelle mesure sont satisfaites les conditions exigibles expérimentalement d'une substance coronaro-dilatatrice, au sens "thérapeutique" du terme : influençant bien entendu, faiblement, le travail cardiaque, cette substance doit accroître considérablement le flot coronaire, mais les variations de la consommation d'oxygène cardiaque qu'elle détermine doivent laisser persister un important excès d'oxygène éventuellement utilisable ; l'apport sanguin supplémentaire favorise ainsi, au maximum, l'oxygénation du myocarde. La Khelline nous a paru répondre de façon satisfaisante à de telles exigences contrairement à la théophylline et ses dérivés.

Ces diverses considérations permettent d'apprécier ce que certains auteurs (38) ont appelé "l'efficacité coronaire" d'une substance.

Dans le domaine des sympathomimétiques et dans le domaine des anesthésiques, notamment, nous avons souligné l'importance de la mesure des variations du débit cardiaque et des conséquences qu'il était possible d'en tirer.

Nous avons vu, chemin faisant, l'intérêt que présente la détermination de l'efficience cardiaque, établissant le rapport entre les variations relatives du travail cardiaque et de la consommation d'oxygène myocardique, et tout particulièrement lors de l'étude des glucosides digitaliques et de la spartéine.

Ainsi l'étude des variations des éléments : débit et travail cardiaques, débit coronaire, teneur en oxygène du sang veineux coronaire, consommation d'oxygène myocardique, efficience cardiaque, représentent un complément indispensable de l'analyse par les méthodes classiques des propriétés pharmacodynamiques dans le domaine cardio-vasculaire. Nous espérons que la détermination de ces éléments dynamiques et énergétiques de l'action cardiaque d'une substance médicamenteuse apportera des précisions intéressantes à la connaissance des effets de celle-ci et pourra peut-être en permettre une plus judicieuse utilisation.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

BIBLIOGRAPHIE

1. — Anrep G.-V., Barsoum G.-S., Kenawy M.-R., Misrahy G. - *Brts. Heart J.*, 1946, *8*, 171.

2. — Anrep G.-V., Kenawy M.-R. et Barsoum G.-S. - *Am. Heart J.*, 1949, *37*, 531.

3. — Binet L. et Burstein M. - *Presse Médicale*, 1953, *82*, 1703.

4. — Bing R.-J., Vandam L.-D., Grégoire F., Handelsman J.-C., Goodale W.-T. et Eckenhoff J.-E. - *Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd.*, 1947, *66*, 239.

5. — Bing R.-J., Goodale W.-T., Eckenhoff J.-E., Handelsman J.-C., Campbell J.-W. et coll. - *J. Clin. Investigation*, 1948, *27*, 525.

6. — Bing R.-J., Hammond M.-M., Handelsman J.-C., Powers S.-R., Spencer F.-C., Eckenhoff J.-E. et coll. - *Am. Heart J.*, 1949, *38*, 1.

7. — Bing R.-J., Maraist F.-M. et Damman J.-F. - *Circulation*, 1950, *2*, 513.

8. — Bodo R. - *J. Physiology*, 1927, *64*, 365.

9. — Cahn J., Georges G. et Pierre R. - *C.R. Soc. Biol.* 1956, *150*, 100 et 946.

10. — Cohn A.-E. et Lévy R.-L. - *Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd.*, 1920, *18*, 283.

11. — Cotten M., Brown P. et Kronen P. - *Anesthesiology*, 1954, *15*, 126.

12. — Courvoisier S., Fournel J., Ducrot R., Kolsky M. et Koetschet P. - *Arch. int. Phrmacodyn.* 1953, *92*, 305.

13. — D'Allaines F., du Bouchet N., Vaysse J., Latscha B. et Perrin C. - *Thérapie*, 1953, *8*, 387.

14. — Das P.-K. et Arora R.-B. - *J. Pharmacol.* 1957, *121*, 149.

15. — Dearing W.-J., Essex H.-E., Herrick J.-F. et Barnes A.-R. - *Am. Heart J.*, 1943, *25*, 719.

16. — Delaunois A.-L. et Vandenberghen C. - *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1954, *99*, 435.

17. — Deligne P. et David M. - *Anesthésie et Analgésie*, 1956, *4*, 667.

18. — Dent S.-J., Wilson W.-P. et Stephen C.-R. - *Anesthésiology*, 1956, *7*, 672.

19. — Dock W. et Tainter M.-L. - *J. Clin. Investigation*, 1930, *8*, 467.

20. — Dorner J. - *Arch. Exp. Path. u. Pharm. Deutsch.*, 1955, *226*, 152.

21. — Eckenhoff J.-E., Hafkenschiel J.-H., Landmesser C.-M. - *Am. J. Physiology*, 1947, *48*, 582.

22. — Eckenhoff J.-E., Hafkenschiel J.-H., Landmesser C.-M. et Harmel M., *Am. J. Physiol.*, 1947, *149*, 634.

23. — Eckenhoff J.-E., Hafkenschiel J.-H., Harmel M.-H., Goodale W.-T., Lubin M., Bing R.-J., Kety S.-S. - *Am. J. Physiol.* 1948, *152*, 356.

24. — Eckenhoff J.-E., Hafkenschiel J.-H., Foltz E.-L. et Driver R.-L. - *Am. J. Physiol.*, 1948, *152*, 545.

25. — Eckenhoff J.-E. - *Anesthesiology*, 1950, *11*, 168.

26. — Essex H.-E., Herrick J.-F. et Visscher M.-B. - *Am. Heart J.*, 1938, *16*, 143.

27. — Ferrer M., Harvey R.-M., Werko L., Dresdale D.-T., Cournand A. et Richards D.-W. - *Am. Heart J.*, 1948, *36*, 816.

28. — Foltz E.-L., West J.-W. et coll. - *Fed. Proc.* 1952, *11*, 47.

29. — Foltz E.-L., Rubin A., Steiger W.-A. et Gazes P.-C. - *Circulation*, 1950, *2*, 215.

30. — Freyburger W.-A., Graham B.-E., Rapport M. et coll. - *J. Pharmacol.*, 1952, *105*, 80.

31. — Gavend M. - *Thèse Doct. d'Etat Pharmacie*, Marseille 1953.

32. — Gazes P., Goldberg L. et Darby T., *Circulation*, 1953, *8*, 883.

33. — Gilbert N.-C. et Fenn G.-K. - *Arch. Int. Méd.*, 1932, *50*, 668.

34. — Ginsberg A.-M., Stoland O.-O. et Siler K.-A. - *Am. Heart J.*, 1938, *16*, 663.

35. — Gold H. et Modell W. - *J. Pharmacol.* 1932, *46*, 357.

36. — Goldberg L., Cotten M., Darby T. et Howell E. - *J. Pharmacol.* 1953, *108*, 177.

37. — Goldenberg M., Pine R., Baldwin E., Green D. et Roch C. - *Amer. J. Med.*, 1948, *6*, 792.

38. — Gollwitzer-Meier K. et Kroetz C. - *Klin. Wschr.*, 1940, p. 580

39. — Goodale W.-T., Lubin M., Eckenhoff J.-E., Hafdenschiel J.-H. et Banfield W.-A. - *Am. J. Physiol.*, 1948, *152*, 340.

40. — Gordan S., Guardagni N., Picchi J. et Adam J.-E. - *Méd. et Hyg.*, 1955, *297*, 252.

41. — Gordon B., Matton M. et Levine S.-A. - *J. Clin. Investigation*, 1925, *1*, 497.

42. — Green H.-D., Wegria R. et Boyer N.-H. - *J. Pharmacol.*, 1947, *76*, 378.

43. — Greisheimer E.-M., Ellis D.-W., Makarenko L. et Oppenheimer M.-J. - *Am. J., Physiol.* 1957, *190*, 317.

44. — Halsey J.-T., Reynolds C. et Blackberg S.N. - *J. Pharmacol.*, 1928, *32*, 89.

45. — Hamilton W.-F. et Remington J.-W. - *Am. J. Physiol.* 1947, *148*, 14.

46. — Hamilton W.-F., Riley R.-L. et coll. - *Am. J. Physiol.* 1948, *153*, 309.

47. — Harrison T.-R., Friedman B. et Resnik H. - *Arch. Int. Med.* 1936, 57, 927.

48. — Horvath S.-M. et Knapp D.-N. - *Am. J. Physiol.*, 1954, *178*, 387.

49. — Howland W.-S., Boyan P. et Wang K.-C. - *Anesthesiology*, 1956, *17*, 1.

50. — Huguenard P. et Laborit H. - *Anesthésie et Analgésie*, 1956, *13*, 165.

51. — Jackson D.-E., Friedlander A. et Lawrence J.-V. - *J. Lab. a. Clin. Med.* 1922, 7, 311.

52. — Katz L.-N., Jochim K. et Bohning A. - *Am. J. Physiol.* 1936, *122*, 236.

53. — Katz L.-N. et Lindner E. - *Am. J. Physiol.* 1939, *126*, 283.

54. — Katz L.-N., Lindner E. et Landowne M. - *Am. J. Physiol.*, 1941, *134*, 636.

55. — Katz A.M., Katz L.-N. et Williams F.-L. - *Am. J. Physiol.*, 1955, *180*, 392.

56. — Kety S.-S. et Schmidt C.-F. - *Am. J. Physiol.* 1945, *143*, 53.

57. — Killam K.-F. et Fellows E.-J. - *Fed. Proc.* 1950, *9*, 271 et 291.

58. — Kwit N.-T. et Gold H. - *J. Pharmacol.*, 1934, *50*, 180.

59. — Laborit H., Huguenard P., Douzon C., Weber B. et Guittard R. - *Presse Médicale*, 1955, *63*, 1725.

60. — Laborit H., Huguenard P.-L., Douzon C., Weber B. et Guittard R. - *Arch. Int. Pharmacod.* 1956, *107*, 159.

61. — Laubach G.-D., P'An S.-Y. et Rudel H.-W. - *Science*, 1955, *122*, 78.

62. — Laurent D., Bolene-Williams C., Williams F.-L. et Katz L.-N. - *Am. J. Physiol.*, 1956, *185*, 355.

63. — Lequime J. - *Le Débit cardiaque*, Masson éd. Paris 1940.

64. — Lespagnol A., Mercier J., Sestier M.-R. et Gavend M. - *Echo Médical du Nord*, Juillet 1954, p. 19.

65. — Lévy R.-L. - *J.A.M.A.*, 1921, *76*, 1288.

66. — Lewis T. - *Am. J. M. Sc.* 1922, *163*, 781, et 1922, *164*.

67. — Lewis T., Drury A.-N., Iliescu C.-C. et Wedd A.-M. - *Heart*, 1921, *9*, 55.

68. — Lian C., Cahn J., Melon J.-M. et Dubrasquet M. - *Thérapie*, 1953, *8*, 196.

69. — Leyko E. - *J. Pharmacol.* 1930, *38*, 31.

70. — Lochner W., Mercker H. et Schumeyer E. - *Arch. exp. Path. Pharmakol. Deutsch.*, 1956, *227*, 373.

71. — Loubatières A. - *J. Physiologie*, 1951, *43*, 517.

72. — Lu G. - *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1952, *89*, 209.

73. — Luduena F., Ananenko E., Siegmond O. et Miller L. - *J. Pharmacol.* 1948, *95*, 158.

74. — Marsh D., Pelletier M. et Ross C. - *J. Pharmacol.*, 1948, *92*, 108.

75. — Melville K.-I. et Lu F.-C. - *Arch. Intern. Pharmacodyn.* 1952, *92*, 108.

76. — Mercier F. - *Cardiologie*, 1947, *12*, 18.

77. — Mercier F. - *La Spartéine en Thérapeutique*, Masson éd. Paris 1948.

78. — Mercier F., Mercier J. et Sestier M.-R. - *Bull. Soc. Pharm. Montpellier*, 1949, *9*, 14.

79. — Mercier F., Metras H., Mercier J. et Bellomonte F. - *J. Physiologie*, 1949, *41*, 234.

80. — Mercier F., Mercier J. et Sestier M.-R. - *Ann. Pharm. Françaises*, 1951, *9*, 698.

81. — Mercier F., Mercier J. et Sestier M.-R. - *J. Physiologie*, 1953, *45*, 186.

82. — Mercier F., Mercier J., Sestier M.-R. et Gavend M. - *C.R. Soc. Biol.*, 1956, *150*, 412.

83. — Mercier F., Gavend M.-R., Gavend M. et Mercier J. - *C.R. Soc. Biol.*, 1957, *151*, 356.

84. — Mercier J. - *Thèse Doctorat ès-Sciences*, Marseille 1953.

85. — Mercier J., Sestier M.-R., Jaquenoud P., Gavend M. et Mercier F. - *J. Physiologie*, 1956, *48*, 893.

86. — Narayana W. - *C.R. Soc. Biol.*, 1933, *114*, 550.

87. — Nash C.-B., Davis F. et Woodbury R.-A. - *Am. J. Physiol.*, 1956, *185*, 107.

88 — Page R. G., Foltz E.-L., Sheldon W.-F. et Wendel H. - *J. Pharmacol.* 1951, *101*, 113.

89. — Page I.-H. - *J. Pharmacol.* 1952, *105*, 58.

90. — P'An S.-Y., Gardocki J.-F., Hutcheon D.-E., Rudel H., Kodet M.-J., Laudach G.-D. - *J. Pharmacol.*, 1955, *115*, 432.

91. — Perrin C. - *Acta de l'Institut d'Anesthésiologie*, Paris 1954, *2*, 33.

92. — Randall L.-O. et Smith T.-H. - *J. Pharmacol.*, 1951, *103*, 10.

93 — Reynolds C. et Blackberg S.-N. - *Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd.* 1927, *24*, 870.

94 — Robinet N. - *Thèse Doct. Pharmacie*, Marseille 1954.

95. — Rowe G.-G., Emanuel D.-A., Maxwell G.-H., Brown J.-F., Castillo C., Schuster B., Murphy Q.-R. et Crumpton C.-W. - *J. Clin. Investigation*, 1957, *6*, 844.

96. — Schmitt J., Mercier J., Aurousseau M., Hallot A. et Comoy P. - *C.R. Académie Sciences*, 1957, *244*, 255.

97 — Schneider J.-A. et Yonkman. - *J. Pharmacol.*, 1954, *111*, 84.

98. — Selye *H.* - *J. Pharmacol.*, 1941, *73*, 127.

99. — Sherrod T.-R. - *J. Pharmacol.* 1952, *104*, 445.

100. — Shipley R.-E., Greco D.-E. et Wearn J.-T. - *Am. J. Physiol.* 1942, *136*, 263.

101. — Shofield B.-M. et Walker J.-M. - *J. of Physiol.* 1953, *122*, 439.

102. — Shore R., Holt J.-P. et Knoefel P.-K. - *Am. J. Physiol.* 1945, *143*, 709.

103. – Sollmann T. - *A Manual of Pharmacology*, W.-B. Saunders Company Philadelphia and London, 1948.

104. — Starr J., Gamble C.-J., Margolees A., Donal J.-S. et Eagle E. - *J. Clin. Investigation*, 1937, *16*, 799.

105. — Stoland O.-O. et Ginsberg A.-M. - *J. Pharmacol.* 1933, *49*, 345.

106. — Swan H. - *British Med. J.*, 1952, *1*, 1003.

107. — Van Slyke D.-D. et Neill J.-M. - *J. Biol. Chem.* 1924, *61*, 523.

108. — Vourc'h G. - *Acta de l'Institut d'Anesthésiologie*, Paris 1956.

109. — Wegria R. - *Pharmacol. Revue*, 1951, *3*, 197.

110. — Weisman S.-A. - *Am. Heart J.*, 1942, *24*, 545.

111. — West J.-W., Mercker H., Lessner H.-E., Mezger E. - *Fed. Proc.* 1954, *13*, 163.

112. — Witzleb E. et Budde H. - *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1955, *104*, 33.

113. — Youmans W., Haney H. et Anmann K. - *Am. J. Physiol.*, 1940, *130*, 190.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 9

CHAPITRE I. — Méthodes utilisées 13

Interprétations des résultats 20

CHAPITRE II. — Sympathomimétiques 27

— première partie :

Adrénaline 33

Amphétamine, éphédrine, nor-éphédrine, pholédrine, méphétédrine, néosynéphrine, sérotonine 35

— deuxième partie :

Ephédrone et ses dérivés 57

CHAPITRE III. — Adrénolytiques 73

Clorpromazine etff acépromazine 73

Ilidar 80

CHAPITRE IV. — Glucosides digitaliques - Spartéine 87

Glucosides digitaliques 87

Spartéine 101

CHAPITRE V. — Antifibrillants

Quinidine 109

CHAPITRE VI. — Coronaro - dilatateurs 121

Théophylline Oxyéthylthéophylline 122

Khelline 128

CHAPITRE VII. — Stéroïdes anesthésiques

Hydroxydione 137

Conclusions générales 147

Bibliographie 157